

**VERLAUFSPARAMETER BEI MALIGNEN
KUTANEN LYMPHOMEN**

RUDOLF KLOBECK

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554616_0092

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München

Vorstand: Professor Dr. med. Dr. h.c. O. Braun-Falco

Verlaufsparameter bei malignen
kutanen Lymphomen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Rudolf Klobeck

aus

Pfarrkirchen

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. Burg
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. O. Braun-Falco
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.10.1986

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1	EINLEITUNG	
1.1	Stadieneinteilung und Klassifikation maligner Lymphome	2
1.2	Problemstellung	6
2	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	
2.1	Material und Methode	7
2.2	Patientenkollektiv	7
2.3	Ergebnisse	9
2.3.1	Serum-Kupfer	12
2.3.2	β -2-Mikroglobulin	14
2.3.3	Laktat Dehydrogenase	16
3	BESPRECHUNG	
3.1	Zell-Enzyme	
3.1.1	Terminale Deoxynucleotidyl Transferase	19
3.1.2	Thymin Kinase	22
3.1.3	Adenosin Deaminase	25
3.1.4	Purin Nucleosid Deaminase	27
3.1.5	5'- Nucleotidase	28
3.1.6	Cytidin Triphosphat - Synthetase	30
3.2	Serum-Enzyme	
3.2.1	Laktat Dehydrogenase	32
3.2.2	Alkalische Phosphatase	35
3.2.3	Saure Phosphatase	37
3.2.4	Fucosyl- und Glycosyltransferasen	38
3.3	Serum Proteine	
3.3.1	Profilbestimmung mehrerer Proteine	40
3.3.2	β -2-Mikroglobulin	42
3.3.3	Ferritin	47
3.3.4	Carcinoembryonales Antigen	49

3.3.5	Immunglobuline	50
3.3.6	Zirkulierende Immunkomplexe	53
3.4	Metalle	
3.4.1	Kupfer	55
3.4.2	Selen	58
3.5	Bestimmungen im Urin	
3.5.1	Polyamine	60
3.5.2	Modifizierte Nucleoside	63
3.6.1	Bewertungskriterien für die Laborparameter aus der Literatur	65
3.6.2	Gesamtübersicht der besprochenen Laborparameter und Bewertungskriterien	66
3.6.3	Laborparameter mit klinischer Relevanz	68
3.6.4	Fehlerquellen bei der Anwendung der gefundenen Parameter	68
4	SCHLUßFOLGERUNG	70
5	ZUSAMMENFASSUNG	71
6	LITERATURVERZEICHNIS	74

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Laborparameter:

ADA	Adenosin Deaminase
AP	Alkalische Phosphatase
β -2-M	beta-2-Mikroglobulin
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CTP	Cytidin Triphosphat Synthetase
Fuc.Tr.	Fucosyl Transferase
5'- N	5'- Nucleotidase
GF	Galaktosid - Fucosyltransferase
Ig	Immunglobulin
NAF	N - Acetylglucosaminid Fucosyltransferase
LDH	Laktat Dehydrogenase
PNP	Purin Nucleosid Phosphorylase
SP	Saure Phosphatase
TDT	Terminale Deoxynucleotidyl Transferase
TK	Thymin Kinase
ZIK	Zirkulierende Immunkomplexe

Erkrankungen:

AML	Akute myeloische Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
B-ALL	Akute lymphatische Leukämie, B-Zell Proliferation
B-CLL	Chronisch lymphatische Leukämie, B-Zell Proliferation
T-ALL	Akute lymphatische Leukämie, T-Zell Proliferation
T-CLL	Chronisch lymphatische Leukämie, T-Zell Proliferation
M.f.	Mycosis fungoides
zz-zb	Zentrozytisch-zentroblastisches Lymphom
S.S.	Sézary-Syndrom
P.R.	Pagetoide Retikulose

1 EINLEITUNG

1.1 Stadieneinteilung und Klassifikation maligner Lymphome

Maligne Lymphome sind maligne Neoplasien des lymphatischen Systems. Neuere morphologische, enzymzytochemische, elektronenmikroskopische und immunzytologische Untersuchungen haben zu der Erkenntnis geführt, daß die gleichen neoplastischen Proliferationen, wie sie im Lymphknoten vorkommen, auch in der Haut vorkommen können. Maligne kutane Lymphome treten entweder primär, oder sekundär in der Haut auf, d.h. die Erkrankung kann ihren klinischen Beginn mit Hauterscheinungen nehmen, oder Hauterscheinungen entwickeln sich als Folge primär nodaler Lymphome. Es kann sich im Krankheitsverlauf auch eine Malignitätssteigerung entwickeln und aus einem Lymphom von niederem Malignitätsgrad wie z.B. der Mycosis fungoides, ein Lymphom von hohem Malignitätsgrad wie z.B. ein lymphoblastisches oder immunoblastisches malignes Lymphom mit Allgemeinsymptomatik entwickeln. Es fehlt eine scharfe Trennung zwischen malignen Lymphomen und Leukämien, da bei fast allen Lymphomen eine Ausschwemmung von Zellen vorkommen kann. Bei malignen Lymphomen der Haut ist die genaue zytologische Diagnose ebenso wichtig, wie die Stadienklassifikation, d.h. die Festlegung der klinischen Ausbreitung der Erkrankung. Lokalisierte Non-Hodgkin Lymphome können in Abhängigkeit vom histologischen Befund eine schlechtere Prognose als generalisierte Formen haben. Der histologische Tumortyp entscheidet in Verbindung mit dem Ausbreitungsgrad des Lymphoms über die Prognose.

Die nodalen Lymphome werden nach der Ann-Arbor Klassifikation in vier Stadien eingeteilt.

Tabelle 1: Ann-Arbor Klassifikation

- I: Befall einer Lymphknotenregion oder lokalisierter extralymphatischer Herd
- II: Befall von Lymphknotenregionen einseitig vom Zwerchfell oder solitärer extralymphatischer Herd und / oder Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen gleichseitig vom Zwerchfell. Die Milz kann bei Befall unterhalb des Zwerchfells mitbeteiligt sein.
- III: Befall von Lymphknotenregionen beidseits des Zwerchfells; Befall der Milz oder lokalisierte extralymphatische Herde oder Befall von Milz und extralymphatischen Organen.
- IV: Diffuser oder disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe oder Gewebe mit oder ohne Lymphknotenbefall.

Darüber hinaus muß jedem der Stadien I bis IV der Index A oder B beigegeben werden. Er bezieht sich auf anamnestische Angaben des Patienten.

- B-Symptomatik:
1. Fieber über 38° C
 2. Gewichtsverlust von mehr als 10% im letzten halben Jahr
 3. Nachtschweiß

A-Symptomatik: Bei Fehlen der genannten Symptome wird das entsprechende Stadium mit dem Buchstaben A versehen.

Unter den modernen Klassifikationen, die den immunologischen Phänotyp der proliferierenden Zellen berücksichtigen, ist die in Europa weitverbreitete Kiel-Klassifikation zu nennen, die auch bei den vorliegenden Untersuchungen als Grundlage zur Einteilung kutaner Non-Hodgkin Lymphome gewählt wurde.

Tabelle 2: Einteilung der malignen Lymphome der Haut in
Anlehnung an die Kiel-Klassifikation

I Maligne Lymphome von niedrigem Malignitätsgrad

Lymphozytische Lymphome
Lymphatische Leukämie (T- und B- Zelltyp)
Mycosis fungoides
Pagetoide Retikulose
Lymphoplasmozytoides Immunozytom
Plasmozytom
Zentrozytisches Lymphom
Zentroblastisch - zentrozytisches Lymphom

II Maligne Lymphome von hohem Malignitätsgrad

Zentroblastisches Lymphom
Lymphoblastisches Lymphom
Immunoblastisches Lymphom

Die für die extrakutanen Non-Hodgkin Lymphome gültige Stadieneinteilung nach dem Muster der Ann-Arbor Klassifikation (Tab.1) ist für die spezifischen Belange der Hautlymphome nicht ausreichend, da hier der diffuse oder disseminierte Organbefall dem prognostisch ungünstigen Stadium IV zugeordnet werden müßte, was der klinischen Erfahrung jedoch widerspricht.

In Anlehnung an das TNM-System wurden für kutane T- und B-Zell Lymphome eigene Stadieneinteilungen erstellt.

Tabelle 3: TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung kutaner T-Zell Lymphome (17,22)

B e f u n d		S t a d i e n			
<u>Haut</u>	<u>T</u> 1 Papeln, Plaques	10%	NoMo	IA	
	2 Papeln, Plaques	10%	NoMo	IB	
	3 Tumor (en)		No-1 Mo	IIA	IIB
	4 Erythrodermie		No-1 Mo		IIIC
<u>Lymphknoten</u>	<u>N</u> 1 Dermatopathisch		T1-2 Mo		
	2/3 Spezifisch		T1-4 Mo		IVA
<u>Innere Organe</u>	<u>M</u> 1 Befallen		T1-4 No-3		IVB

To = klinisch und histologisch verdächtig

No = klinisch und histologisch normal

Mo = kein Befall

1.2 Problemstellung

Das Stadium der Tumorausbreitung bei malignen Lymphomen zu Beginn einer Therapie und das Verhalten im weiteren Verlauf der Erkrankung wird durch die verschiedenen Staging-Untersuchungen (Sonographie, Computertomographie, Szintigraphie, Biopsien etc.), klinische Beobachtung und histologische Untersuchungen erfaßt.

Ein Teil dieser Untersuchungen kann nicht beliebig wiederholt werden und liefert zum Teil auch falsch negative Ergebnisse. Eine Ergänzung könnten laborchemische Untersuchungen darstellen, falls es gelingt, zuverlässige Tumormarker für maligne Lymphome zu finden.

Ziel dieser Arbeit ist es, aufgrund eigener Untersuchungen und der Mitteilungen in der Literatur diejenigen Laborparameter herauszuarbeiten, die für eine Verlaufskontrolle bei malignen Lymphomen empfohlen werden können.

2 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

2.1 Material und Methode

Untersucht wurden Serumproben, die durch periphere Venenpunktion gewonnen wurden. Die Blutproben wurden mit 3000 g / Min. für 10 Minuten zentrifugiert und im Serumüberstand die LDH-Aktivität sofort bestimmt. Die Lagerung der Proben für die β -2-Mikroglobulin- und die Kupfer-Bestimmung erfolgte bei -20°C über einen Zeitraum bis zu acht Monaten.

Die LDH-Aktivität wurde photometrisch bestimmt. Die Bestimmung der Kupfer-Konzentration erfolgte mit dem Atom-Absorptions-Spektrophotometer, die des β -2-Mikroglobulins mit dem " Phadebas β -2-mikro Test " der Firma Pharmacia Diagnostics (Uppsala, Schweden).

2.2 Patientenkollektiv

An der Studie nahmen 22 Patienten mit kutanen Lymphomen, die im Zeitraum zwischen 1984 und 1986 in der Dermatologischen Klinik ambulant oder stationär behandelt wurden, teil. Das Alter der Patienten lag zwischen 33 und 80 Jahren, davon waren 5 Frauen und 17 Männer. Die Sicherung der Diagnose (Tab.4) und der Stadieneinteilung (Tab.5) erfolgte durch histologische Untersuchung befallener Hautbezirke und Lymphknoten, sowie die standardisierten Untersuchungen zur Stadienklassifikation, wie Röntgen-Thorax, Sonographie, Knochenmarksuntersuchungen, Computertomographie etc.

Tabelle 4: Verteilung des Patientenkollektivs nach Diagnosen
und Geschlecht

Anzahl	Diagnose	Geschlecht
18	Mycosis fungoides	4 w / 14 m
1	Sézary - Syndrom	1 m
1	Pagetoide Retikulose	1 m
1	T-CLL	1 m
1	zentroblast.-zentrozyt. Lymphom	1 w

(m = männlich, w = weiblich)

2.3 Ergebnisse

Tabelle 5: Gesamtübersicht der untersuchten Patienten mit Stadieneinteilung und

Laboregebnissen

Nr	Geschl.	Alter	Befund	Stadium	Diagnose	LDH	Kupfer	β -2-M	Kreatinin
1	w	72	T1NoMo	IA	M.f.	194	106	<u>3,48</u>	
	w	73	T1NoMo	IA	M.f.	211	83	2,32	1,09
2	w	63	T1NoMo	IA	M.f.	136	<u>151</u>	2,42	
	w	65	T1NoMo	IA	M.f.	143	65	1,60	0,88
3	m	72	T1NoMo	IA	M.f.	145	114	2,33	1,02
4	m	33	T1NoMo	IA	M.f.	100	114	1,72	1,12
5	m	77	T1NoMo	IA	M.f.	138	<u>129</u>	<u>4,09</u>	<u>1,73</u>
6	m	51	T1NoMo	IA	M.f.	122	<u>136</u>	2,01	
	m	52	T2NoMo	IB	M.f.	162	77	1,43	1,02
7	m	52	T2NoMo	IB	M.f.	130	114	1,41	0,95
8	m	70	T2NoMo	IB	M.f.	172	67	1,65	1,07
9	m	62	T2NoMo	IB	M.f.	133	110	<u>3,79</u>	
	m	63	T2NoMo	IB	M.f.	159	75	2,34	<u>1,51</u>

Fortsetzung Tabelle 5:

Nr	Geschl.	Alter	Befund	Stadium	Diagnose	LDH	Kupfer	β -2-M	Kreatinin
10	m	40	T1N1Mo	IIB	M.f.	139	73	1,59	
	m	41	T1NoMo	IA	M.f.	145	23	1,67	1,37
11	m	79	T1N1Mo	IIB	M.f.	181	126	2,42	
	m	80	T1NoMo	IA	M.f.	165	93	2,31	1,03
12	m	57	T2NoMo	IB	M.f.	100	129	2,27	
	m	58	T3N1Mo	IIB	M.f.	111	83	2,16	1,14
13	m	35	T1N1Mo	IIB	P.R.	115	137	1,89	
	m	35	T3NoMo	IIB	P.R.	158	110	1,89	1,23
14	m	72	T1N1Mo	IIB	M.f.	148	151	3,63	
	m	73	T1N1Mo	IIB	M.f.	137	97	2,31	1,21
15	m	80	T1N1Mo	IIB	M.f.	135	153	3,11	1,65
16	m	74	T2N1Mo	IIB	M.f.	211	165	3,83	1,84
17	m	36	T2N1Mo.	IIB	M.f.	132	104	1,66	0,98
18	w	63	T2N1Mo	IIB	M.f.	174	81	2,19	1,10

Fortsetzung Tabelle 5:

Nr	Geschl.	Alter	Befund	Stadium	Diagnose	LDH	Kupfer	β -2-M	Kreatinin
19	w	46	T3N1Mo	IIB	M.f.	190	148	1,67	1,14
20	m	75	T4N1Mo	III	S.S.	415	354	4,90	1,60
21	w	78	T3N3Mo	III	zz-zb	138	118	3,19	1,12
	w	79	ToN3Mo	IV	zz-zb	371	45	2,57	
22	m	73	T4N3Mo	IVA	T-CLL	145	137	4,31	1,31
	m	74	T4N3M1	IVB	T-CLL	309	89	4,55	

Erhöhte Werte sind mit ☐ gekennzeichnet.

Normwerte: LDH 100 - 240 mU / ml
 Kupfer 80 - 120 mcg / dl
 β -2-M 0,85 - 2,4 mg / l
 Kreatinin 0,50 - 1,1 mg / dl

Stadieneinteilung siehe S. 5

Abkürzungen siehe S. 1

2.3.1 Serum-Kupfer

Bei 12 von insgesamt 33 Serum-Kupfer Bestimmungen fanden sich mäßig erhöhte Kupfer-Konzentrationen (Abb.1). Hinsichtlich der Verteilung der erhöhten Werte konnte bei Patienten mit Mycosis fungoides, zentrozytisch-zentroblastischem Lymphom und T-CLL keine klare Tendenz zu erhöhten Werten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien festgestellt werden. Es fanden sich bei Mycosis fungoides sowohl in den Stadien IA, IB, wie auch im Stadium IIB gleich häufig Normwerte, wie auch grenzwertig erhöhte Werte. Sofern die obere Normwertgrenze bei 165 mcg / dl festgesetzt wird, wie einige Autoren dies tun (85,86), liegen bereits alle Werte innerhalb des Normbereichs, mit Ausnahme eines Patienten mit Sézary-Syndrom, der einen deutlich erhöhten Wert (354 mcg /dl) aufwies.

Eine Tendenz zu erhöhten Werten mit zunehmender Ausbreitung der Erkrankung konnte in der klinischen Verlaufsbeobachtung der Patienten nicht festgestellt werden, es finden sich vielmehr gleich häufig höhere, wie auch niedrigere Werte, sowohl bei Progressions- wie auch bei Remissionstendenz.

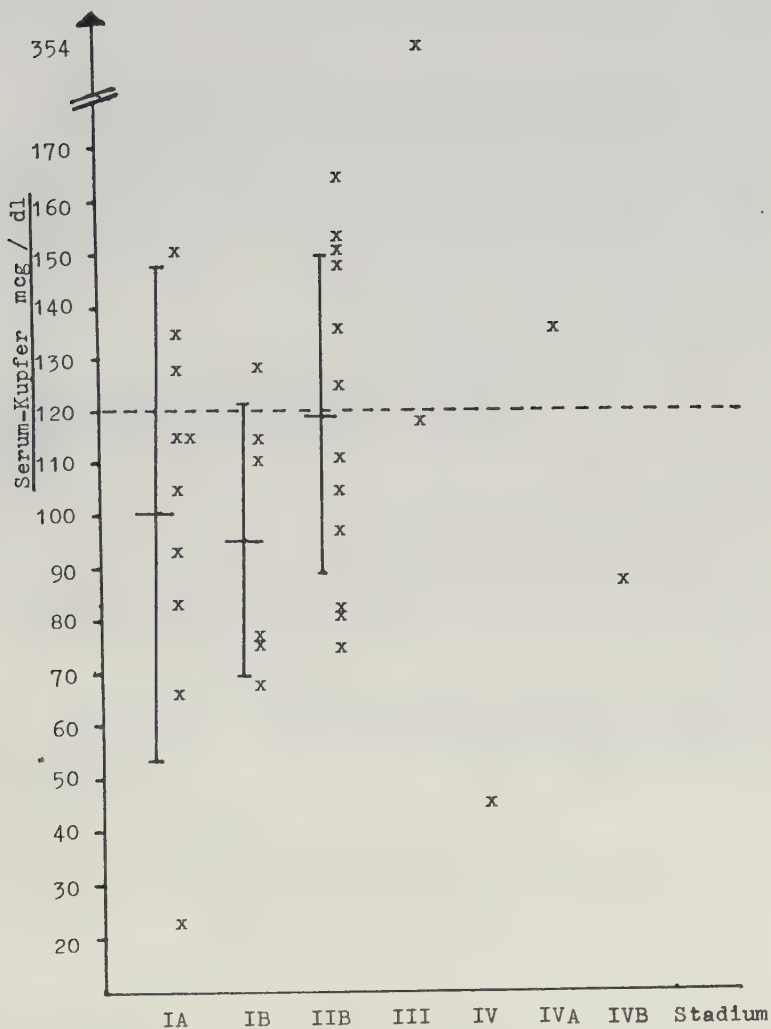


Abbildung 1: Korrelation der Kupfer-Konzentration mit dem Erkrankungsstadium

2.3.2 β -2-Mikroglobulin

Erhöhte β -2-Mikroglobulin Konzentrationen konnten bei 11 von 33 Serum-Proben festgestellt werden. Hiervon wiesen 8 der 11 Proben mit erhöhten Werten gleichzeitig erhöhte Kreatinin-Konzentrationen auf, wie ebenfalls 6 weitere Proben, deren β -2-Mikroglobulin Werte jedoch im Normbereich lagen (Abb.2).

Somit ergeben sich für die Stadien IA, IB und IIB bei Patienten mit Mycosis fungoides ausschließlich Normwerte, mit Ausnahme einer Patientin (Nr.1 Tab.5) im Stadium IA, mit 3,48 mg/l, die jedoch bei der zweiten Bestimmung mit 2,32 mg/l im Normbereich lag und keine Progredienz ihrer Erkrankung zeigte.

Erhöhte β -2-Mikroglobulin Werte bei normalem Kreatinin Wert, konnte nur bei einer weiteren Patientin (Nr.21 Tab.5) mit zentrozytisch-zentroblastischem Lymphom im Stadium III festgestellt werden. Bei dieser Patientin nahm der Wert trotz Progredienz der Erkrankung und Übergang in das Stadium IV ab.

Eine Korrelation der β -2-Mikroglobulin Konzentration mit dem Erkrankungsstadium und dem Krankheitsverlauf konnte nicht nachgewiesen werden.

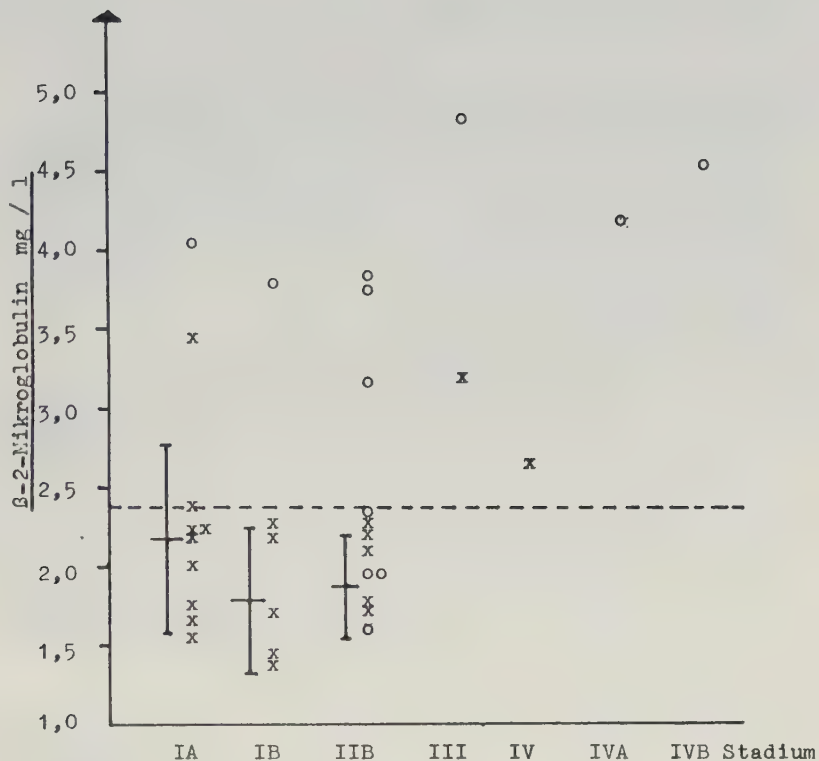


Abbildung 2: Korrelation der B-2-Mikroglobulin - Konzentration mit dem Erkrankungsstadium

(Werte, die mit o dargestellt sind, sind mit erhöhtem Kreatinin-Wert verknüpft und müssen deshalb aus der Betrachtung ausgeschlossen werden.)

2.3.3 Laktat Dehydrogenase (LDH)

Die LDH-Bestimmung ergab für alle Patienten mit Mycosis fungoides in den Stadien IA, IB und IIB Normwerte.

Erhöhte Werte fanden sich nur bei 1 Patienten mit Sézary-Syndrom (NR.20 Tab.5), bei 1 Patientin mit zentrozytisch-zentroblastischem Lymphom (Nr.21 Tab.5) im Stadium IV und bei 1 Patienten mit T-CLL im Stadium IVB (Nr.22 Tab.5)
Erhöhte Werte zeigten somit nur Patienten mit generalisierter, aggressiver Erkrankung. Alleinige kutane Manifestation mit Beteiligung regionärer Lymphknoten bewirkte dagegen keine Werterhöhung.

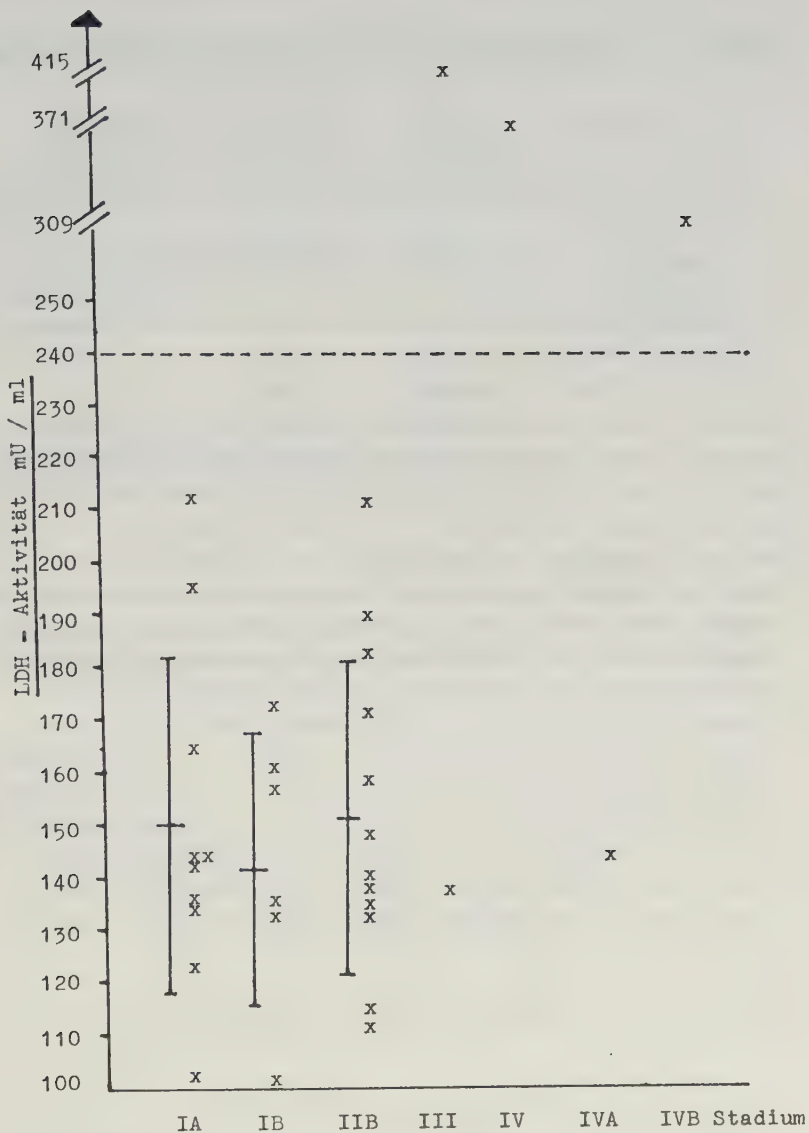


Abbildung 3: Korrelation der LDH - Werte mit dem Erkrankungsstadium

Tabelle 6: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SA)

	<u>Stadium</u>	<u>LDH</u> (mU/ml)	<u>β-2-M</u> (mg/l)	<u>Kupfer</u> (mcg/dl)
MW	IA	150	2,2	101
	IB	142	1,8	95
	IIB	152	1,9	119
SA	IA	32,6	0,57	37,5
	IB	26,7	0,45	25,5
	IIB	30,8	0,32	31,8

Bei der Berechnung der Signifikanz mit dem U-Test (Wilcoxon, Mann und Whitney), mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ ergab sich für keinen der Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen den klinischen Ausbreitungsstadien.

3 BESPRECHUNG

3.1 Zell-Enzyme

3.1.1 Terminale Deoxynucleotidyl Transferase (TDT)

Die TDT kommt normalerweise im Körper nur in unreifen T-Lymphozyten und in einer Subpopulation der Knochenmarks-lymphozyten vor (65). Die Funktion dieses Enzyms ist einzigartig; es unterscheidet sich von den replikativen DNA-Polymerasen dadurch, daß es nur ein einzelsträngiges DNA-Molekül als Primer für die Synthese benötigt. Monophosphat-5'-Nucleotide werden an das 3'-Hydroxy-Ende des einzelsträngigen DNA-Primers angehängt. Die physiologische Aufgabe innerhalb der Zelle konnte bisher jedoch noch nicht geklärt werden. Die Aktivität des Enzyms wird mit einem Testansatz bestimmt, in welchem radioaktiv markiertes Deoxyguanosin-Triphosphat an einsträngige, kurze Polydeoxynucleotide angehängt wird. Die Menge des produzierten Endproduktes wird in nmol/h, was als Enzym-Unit definiert ist, angegeben. Die TDT-Aktivität in einer Probe wird gewöhnlich in Units/ 10^8 Zellen ausgedrückt. Eine alternative Methode zum Nachweis von TDT stellt die Immunfluoreszenz auf methanol-fixierten, getrockneten Blut- oder Knochenmarksausstrichen dar. Ein wesentlicher Nachteil ist die aufwendige Herstellung des dazu nötigen monospezifischen Antikörpers, woraus sich die bevorzugte Verwendung der Enzym Assay Methode in den verschiedenen Mitteilungen erklärt.

Tabelle 7: Normwerte für Terminale Deoxynucleotidyl Transferase (TDT) (55)

	Knochenmark	peripheres Blut
<u>Erwachsene</u>	$2,5 \pm 1,1$ U/ 10^8 Zellen	$0,5$ U/ 10^8 Zellen
<u>Kinder</u>	$5,9 \pm 1,9$ U/ 10^8 Zellen	$1,0$ U/ 10^8 Zellen

Tabelle 8: TDT Enzym-Aktivität bei lymphatischen Erkrankungen (12,24,34,55,56,65)

<u>stark erhöht</u>	<u>gering oder nicht nachweisbar</u>	<u>konstant negativ</u>
T-ALL	Mycosis fungoides	Morbus Hodgkin
Non T- Non B-ALL	Sézary-Syndrom	B-ALL
lymphoide Blasten- krise bei CML		B-Zell Lymphome
lymphoblastische Lymphome		

Erhöhte Werte treten bei Erkrankungen mit weniger differenzierten Zelltypen auf.

Die Aktivitätsbestimmung der TDT stellt eine weitere Möglichkeit zur Zell-Differenzierung und Klassifikation wenig differenzierter Lymphoblasten dar. So ist bei der akuten lymphatischen Leukämie die Aktivität beim Null-Zell Typ am größten, beim T-Typ etwas erhöht und beim B-Typ nicht nachweisbar.

Der starke Anstieg der Aktivität in der lymphatischen Blastenkrise bei CML ermöglicht die Differenzialdiagnose zwischen lymphatischer und myeloischer Blastenkrise und gewährleistet somit einen gezielten Einsatz von Vincristin und Prednison, die nur bei lymphatischer Blastenkrise wirksam sind (56).

Aus einer repräsentativen Studie an 1000 Patienten (55) ist ersichtlich, daß sich zwar die Mittelwerte der Enzymaktivitäten bei den verschiedenen lymphatischen Erkrankungen unterscheiden, jedoch die Streuung der Werte sehr groß ist. Überschneidungen mit den Normwerten kommen bei allen Erkrankungstypen vor.

Bereits für gesunde Kontrollen schwanken die Werte beträchtlich. Als Mittelwert wird $2,7 \text{ U}/10^8$ Zellen angegeben, die

Werte variieren jedoch von 0 bis $27 \text{ U}/10^8$ Zellen (55). Die TDT Enzymbestimmung läßt somit nur dann eine diagnostische Aussage zu, wenn der Wert signifikant vom Normbereich abweicht.

Mit der wesentlich empfindlicheren Immunfluoreszenz-Bestimmungstechnik ist es möglich, die Enzym-Menge innerhalb der einzelnen Zellen nachzuweisen. Hier konnte gezeigt werden, daß nicht immer niedrige TDT Enzym-Aktivitäten mit einer geringen Anzahl von Zellen, die mit Antiserum gegen TDT reagieren, verknüpft sind (65). Diese Diskrepanz läßt entweder an eine heterogene Verteilung der TDT, oder an ein, als Antigen wirksames, jedoch enzymatisch inaktives Enzym denken. Die Empfindlichkeit der Fluoreszenzmethode ist daraus ersichtlich, daß nur dann, wenn mindestens 3-5% der Zellen sich als TDT-positiv darstellen, mit der Enzym Assay Methode eine Aktivität des Enzyms überhaupt feststellbar ist (16).

Die Verwendung der TDT als spezifischer Tumormarker bei Patienten mit behandelter ALL, zur Verlaufskontrolle und Entdeckung von eventuell noch vorhandenen leukämischen Lymphoblasten (29), scheint hingegen nicht sinnvoll, denn TDT Aktivität wurde auch im gesunden, oder sich regenerierenden Knochenmark nachgewiesen (16), wodurch die Spezifität und der Nachweis von Rest-Tumorzellen nicht mehr möglich sein kann, zumal eine Knochenmarksregeneration nach einer Chemotherapie physiologischerweise abläuft.

Die geringe nachweisbare TDT Aktivität (Tab.8) bei Mycosis fungoides (64, ein Fall beschrieben) und beim Sézary-Syndrom (12, 24,34) ist darauf zurückzuführen, daß diese Erkrankungen eine Proliferation von reifen T-Lymphozyten darstellen, welche regelmäßig nur geringe, bis gar keine Aktivität aufweisen. Speziell bei diesen Erkrankungen ergibt die Bestimmung der TDT keine weitere Information.

Untersuchungen über die klinische Verwendbarkeit der TDT wur-

den bereits von vielen Arbeitsgruppen unternommen und beschrieben (13,16,34,49,56,58,65). Es werden einheitlich erhöhte Werte bei weniger differenzierten Zellen angegeben, eine Überschneidung mit Normwerten kann allerdings nicht vermieden werden. Stark erhöhte Werte sind in jedem Fall ein weiterer Anhaltspunkt, falls die bereits etablierten immunologischen und zytologischen Zelldifferenzierungsmethoden zu keinem eindeutigen Ergebnis führen.

Die TDT ist das einzige Enzym aus der Gruppe der Zellenzyme, worüber bereits umfangreiche Untersuchungen und eindeutige Aussagen bezüglich des Verhalten bei lymphoproliferativen Erkrankungen vorliegen.

Die Werterhöhungen der Enzym Aktivität, die mit zunehmender Dedifferenzierung der Zellen einhergehen, sind vor allem zur Klassifikation wenig differenzierter Lymphoblasten von Bedeutung. Weiterhin ist die Unterscheidungsmöglichkeit zwischen lymphatischer und myeloischer Blastenkrise, anhand stark erhöhter Werte bei lymphatischer Blastenkrise bei CML für das therapeutische Vorgehen von großer Bedeutung.

3.1.2 Thymidin Kinase (TK)

Thymidin Kinase katalysiert die Phosphorylierung von Thymidin zu Thymidin-Monophosphat, einer wichtigen Vorstufe des DNA-Thymins.

In menschlichen Zellen kommt dieses Enzym in Form von zwei Isoenzymen, die als TK1 und TK2 bezeichnet werden, vor. Die TK1 Aktivität geht parallel mit Änderungen der DNA-Synthese, indem sie beim Übergang der Zelle vom Ruhe- in das Teilungsstadium stark ansteigt. Im Gegensatz dazu bleibt die TK2 Aktivität während des gesamten Zellzyklus relativ konstant.

Die Bestimmung der Enzym-Aktivität erfolgt mit einem Enzym Assay, wobei radioaktiv markiertes Thymidin als Substrat und ATP oder CTP als Phosphat-Donator verwendet werden. Das TK1 Isoenzym besitzt eine Spezifität für ATP als Phosphat-Donator, während TK2 sowohl CTP, wie auch ATP als Substrat verbraucht. CTP- bzw. ATP-Verbrauch dienen zur Unterscheidung der beiden Isoenzyme.

Tabelle 9: Normwerte der Thymidin Kinase (TK) für gesunde Kontrollgruppen (38)

	Aktivität nmol/h/mg Protein	CTP/ATP
periphere Lymphozyten	$0,18 \pm 0,06$	$0,73 \pm 0,10$
Blutplasma	$0,01$	$0,75 \pm 0,10$

Ein schrittweiser Anstieg der mittleren TK1 Isoenzym-Aktivität geht bei malignen Lymphomen mit zunehmender zellulärer Dedifferenzierung einher. Die noduläre Ausprägung weist gegenüber der diffusen Ausprägung des malignen Lymphoms im Durchschnitt etwas niedrigere Werte auf (37).

Die Werte bei CLL oder gut differenzierten lymphozytischen Lymphomen liegen im Normbereich, steigen beim Übergang in ein aggressives, weniger reifzelliges Stadium jedoch stark an(39). Die Isoenzym-Bestimmung ist bei der TK von prognostischer Bedeutung. Patienten mit lymphoblastischen Lymphomen und diffuser Ausbreitung der Erkrankung haben erhöhte TK1-Werte und eine durchschnittliche Überlebenszeit von 40 Wochen, während Patienten mit lymphozytischen Lymphomen und nodulärer Erkrankung vorwiegend eine TK2-Aktivität und eine durchschnittliche Überlebenszeit von 200 Wochen aufweisen (38).

Ein Zusammenhang der Enzymaktivität mit bestimmten histologischen Befunden oder Ausbreitungsstadien konnte nicht festgestellt werden. Hohe TK1-Werte sind ein Hinweis darauf, daß mit

einer aggressiven Therapie begonnen werden sollte, da ein Anstieg dieses Isoenzym mit zunehmender Zell-Proliferation und Dedifferenzierung einhergeht (37).

In den beiden Arbeiten des gleichen Verfassers (37,38), wurden jedoch nur relativ wenige Patienten beschrieben, so daß eine endgültige Aussage über die klinische Anwendbarkeit und Verlässlichkeit des Parameters noch nicht gemacht werden kann.

Zur histologischen Klassifikation ist die Bestimmung der TK ungeeignet. Selbst bei der geringen, bisher untersuchten Patientenzahl hat sich bereits gezeigt, daß ein Großteil der Versuchsergebnisse innerhalb jeder histologischen Gruppierung kaum über den Normwert für gesunde Kontrollgruppen liegt. Nur die Mittelwerte sind aufgrund der großen Streuung der Werte unterschiedlich. Gering bis mäßig erhöhte Werte könnten in jede Gruppe eingeordnet werden und bieten somit keine Differenzierungsmöglichkeit.

Eine Verlaufskontrolle zur Beobachtung des Überganges vom TK2- in den TK1-Status, was einen ungünstigen Verlauf andeutet, könnte nach Überprüfung größerer Kollektive durchaus sinnvoll sein.

Bei CLL verhält sich die TK-Aktivität ebenso wie bei malignen Lymphomen (39). Der Übergang in ein aggressiveres Stadium konnte auch hier durch TK1-Aktivitätssteigerung und Auftreten weniger differenzierter Lymphozyten dokumentiert werden. Untersuchungen bei Lymphomen mit kutaner Manifestation und bei T-Zell Lymphomen wurden bisher noch nicht durchgeführt, es ließen sich aber aufgrund der Reifeit der Zellen vorwiegend Normwerte bei einer derartigen Untersuchung erwarten. Die TK kann auch direkt im Blutplasma nachgewiesen werden. Hier liegen die Werte um das Zehnfache niedriger als in gereinigten Lymphozyten-Populationen (38), weshalb eine exakte

Bestimmung der Enzym-Aktivität kaum mehr möglich ist. Eine genaue standardisierte Bestimmungsmethode und eine erneute Festlegung des Normbereichs könnte eine Verbesserung der diagnostischen Aussage ermöglichen, da die meisten Werte bei den bisher untersuchten Zelltypen im Bereich der oberen Normwertgrenze liegen.

Als unabhängiger Indikator des aggressiven Krankheitsverlaufs könnte die TK zwar Verwendung finden, eine routinemäßige Anwendung ist jedoch, aufgrund der aufwendigen Bestimmungsmethode und der relativen Häufigkeit nicht interpretierbarer Ergebnisse vorerst nicht möglich.

3.1.3 Adenosin Deaminase (ADA)

Das Enzym AdenosinDeaminase kommt in allen Zellen des menschlichen Körpers vor, mit den höchsten Aktivitäten in Lymphozyten und Thymozyten.

Die Funktion des Enzyms besteht in der irreversiblen Umwandlung von Adenosin und Deoxyadenosin in Inosin und Deoxyinosin. Zur Aktivitätsbestimmung wird ein Testansatz mit radioaktiv markiertem Adenosin verwendet.

Eine Aktivitätseinheit entspricht der Produktion von 1 nmol Inosin pro Minute. Die spezifische Aktivität wird in $U/10^8$ Zellen ausgedrückt.

Der Normwert für Lymphozyten liegt zwischen 103 - 205 $U/10^8$ Zellen (71).

Die Enzym-Aktivität in B- und T-Lymphozyten ist in etwa gleich groß, bzw. werden für T-Lymphozyten manchmal etwas höhere Werte gefunden (101).

Tabelle 10: Adenosin Deaminase bei lymphatischen Erkrankungen (45,66,69)

erhöht	im Normbereich	erniedrigt
T-CLL	Morbus Hodgkin	B-CLL
T-ALL	Non-Hodgkin Lymphome	
Non T- Non B-ALL		
lymphoide Blastenkrise		
bei CML		

Die Bestimmung der ADA-Aktivität für klinische Zwecke ist wenig aussagekräftig. Zwar werden bei B-CLL übereinstimmend erniedrigte Werte angegeben (66,79,98), jedoch ist die Streubreite und Überschneidung mit dem Normbereich sehr groß. Die Bestimmung der ADA für die Differenzialdiagnose bei B-CLL ist nicht ausreichend spezifisch.

Eindeutigere Ergebnisse ergibt eine Untersuchung der Enzym-Aktivität bei ALL (87). Bei 23 untersuchten Patienten waren die Werte für T-Lymphoblasten erhöht, während sie bei Null-Lymphoblasten im Normbereich lagen. Aus der Tatsache, daß T-ALL bei Erwachsenen schwer therapierbar ist, kann aus erhöhten Werten eine ungünstigere Prognose abgeleitet werden. Dies Aussage stützt sich aber lediglich auf die nachgewiesene Zellart, die mit spezifischen Oberflächenmarkern heute aber bereits wesentlich zuverlässiger bestimmt werden kann. Eine Verlaufkontrolle bei CML (46) ergab bei 75% der Patienten erhöhte Enzymaktivität in der Blastenkrise, während sie in der chronischen Phase im Normbereich lag. Eindeutig über die Grenze des Normwert-Streubereichs waren aber nur 30% der Fälle erhöht. Die starke Streuung sowohl in der Blastenkrise, wie auch bei den gesunden Kontrollgruppen erlaubt im Einzelfall keine exakte Diagnose.

Zusammenfassend kann für die ADA festgestellt werden, daß sie meist nur grenzwertig zu den Normwerten erhöht bzw. erniedrigt ist (Tab.10). Nur wenn stark abweichende Werte vorliegen, sollten diese zur Bestätigung einer vielleicht noch unsicheren Diagnose herangezogen werden.

3.1.4 Purin Nucleosid Phosphorylase (PNP)

Das Enzym Purin Nucleosid Phosphorylase katalysiert die reversible Reaktion von Inosin zu Hypoxanthin.

Ein angeborenes Fehlen dieses Enzyms verursacht eine defekte Funktion der T-Zellen, die B-Zell Funktion dagegen bleibt vollständig erhalten.

Die PNP-Enzymaktivität kann mit einem Enzym Assay und Messung im Photometer bestimmt werden. Direktes, spezifisches Anfärben der Zellen und Beurteilung im Lichtmikroskop ist ebenfalls möglich. PNP ist jedoch kein Zellmembran-Marker, sondern es ist gleichmäßig im Cytosol verteilt.

Der Normwert liegt zwischen 10 - 230 U (9).

Für B-CLL und T-ALL werden erniedrigte Werte angegeben (100).

Die PNP wurde bei gesunden Probanden auf ihre Korrelation mit Lymphozyten-Zellmarkern hin untersucht (14). Bei 70 - 80% der peripheren Lymphozyten kann das Enzym nachgewiesen werden. PNP-positive Zellen bilden zu 75% E-Rosetten, während der Nachweis von Oberflächen-Immunglobulinen negativ ist. Aus diesen Ergebnissen ergibt sich eine T-Zell Spezifität für PNP. Elektronenmikroskopische Untersuchungen konnten diese Ergebnisse bestätigen (15).

Bei CLL vom B-Zelltyp konnte in den Lymphozyten geringe PNP Aktivität nachgewiesen, während in reifen Zellen vom B-Typ bei gesunden Kontrollen keine Aktivität nachweisbar war (11).

Eine klinische Anwendungsmöglichkeit für den Nachweis der PNP-Aktivität konnte bisher nicht gefunden werden, da die Werte bei allen untersuchten Erkrankungen einer zu großen Streuung unterliegen.

Eine Verwendung zur Differenzierung zwischen B- und T- Lymphozyten ist zwar möglich, durch die aufwendige Anti-PNP-Antiserum Herstellung jedoch nicht routinemäßig durchführbar.

3.1.5 5'- Nucleotidase (5'- N)

5'- Nucleotidase ist ein Ectoenzym, das auf der äußeren Zellmembran von Lymphozyten lokalisiert ist.

Die Funktion diese Enzyms in vivo ist unbestimmt, auf Grund der Lokalisation wird ein Zusammenhang mit der aktiven Aufnahme von Nucleosiden in die Zelle vermutet.

Es spaltet von Nucleotiden Phosphat ab, so daß die korrespondierenden Nucleoside entstehen.

Die Aktivität des Enzyms kann mit einer radio-chemischen Enzym Assay Methode an intakten Zellen direkt bestimmt werden.

Tabelle 11: Normwert der 5'- Nucleotidase (5'- N)

<u>Periphere Lymphozyten :</u>	5,41 ± 3,22	nmol/h/10 ⁶ Zellen
<u>Blutserum:</u>	140 ± 60	nmol/h/ml

Tabelle 12: 5'- Nucleotidase (5'- N) bei lymphatischen Erkrankungen (48,62,76)

erhöht	erniedrigt	uneinheitlich
T-CLL	T-ALL	T-CLL
CML und ALL, wenn gleichzeitig common-ALL Antigen nachweisbar	B-CLL Haarzell-Leukämie Mononukleose	prolymphozyt.Leukämie zentroblastische und zentrozytische Lym- phome

Für die 5'- N konnte bisher noch keine eindeutige klinische Anwendungsmöglichkeit gefunden werden.

Trotz der Tatsache, daß die Existenz dieses Enzyms bereits seit Jahren bekannt ist, ist es bisher nur an wenigen Patienten mit lymphatischen Erkrankungen untersucht worden.

Eine systematische Einordnung erhöhter bzw. erniedrigter Werte in Zusammenhang mit der Lymphozyten-Subpopulation ist nicht möglich (Tab.12). Sowohl bei B-Zell-, wie auch bei T-Zell-bedingten malignen lymphatischen Erkrankungen streuen die Werte sehr stark. Es wird angenommen, daß Klone von 5'- N-positiven bzw. 5'- N-negativen Lymphozyten existieren, die, je nachdem welcher Zelltyp entartet, unterschiedliche Enzym-Aktivität zeigen (75,83).

Etwas umfangreichere Untersuchungen wurden bei CML in der Blastenkrise durchgeführt (62), wobei erhöhte Werte fast ausschließlich in der lymphatischen Blastenkrise festgestellt wurden. Eine Bestätigung dieses Ergebnisses, mit gleichzeitiger Bestimmung des common-ALL Antigens, zeigte eine signifikante Korrelation der beiden Marker (48). Das common-ALL Antigen wird im Gegensatz zu 5'- N in normalen Lymphozyten nicht gefunden. Über die biologische Funktion oder die Ursache des gleichzeitigen Auftretens der beiden Marker konnte bisher keine Aussage gemacht werden.

Der Versuch, die 5'-N Aktivität gleichzeitig in Lymphozyten und im Blutserum zu bestimmen, zeigte, daß zwischen den gefundenen Werten kein Zusammenhang besteht (48). Die Abweichungen der Aktivitäten werden auf das Vorkommen der 5'-N in vielen unterschiedlichen Organen - vor allem in der Leber - zurückgeführt. Als Zelloberflächen-Enzym kann 5'-N leicht ins Blut abgegeben werden. Eine direkte Bestimmung an gereinigten Lymphozyten ist demnach für ein verlässliches Ergebnis unumgänglich.

Für eine gesicherte Aussage über die Verwendbarkeit der 5'-N in der Klinik, liegen derzeit noch zu wenig Untersuchungsergebnisse an zu geringen Patientenzahlen vor.

3.1.6 Cytidin Triphosphat (CTP) - Synthetase

Die CTP-Synthetase katalysiert die Bildung von CTP aus dem Substrat UTP. Die genaue biochemische Aufgabe der CTP-Synthetase in der Zelle konnte bisher noch nicht aufgeklärt werden.

Die Aktivitätsbestimmung erfolgt mit einem Enzym Assay, wobei radioaktiv-markiertes UTP durch das Enzym zu CTP umgebaut und das Endprodukt gemessen wird.

Tabelle 13: Normwerte der Cytidin Triphosphat Synthetase (41)

<u>Periphere Lymphozyten:</u>	0,91	±	0,20 nmol/h/mg Protein
<u>Lymphknotengewebe:</u>	1,18	±	0,19 nmol/h/mg Protein

Tabelle 14: Cytidin Triphosphat Synthetase bei Leukämien
und Lymphomen (41)

im Normbereich	erhöht
B-CLL	T-CLL
Haarzell-Leukämie	ALL
Morbus Hodgkin	
Non-Hodgkin Lymphom	

Beim Übergang in ein weniger differenziertes Stadium steigt die Enzym-Aktivität an.

Die CTP-Synthetase Aktivität wurde bisher nur an einer sehr geringen Patientenzahl mit sehr unterschiedlichen lymphatischen Erkrankungen untersucht (41).

Die geringsten Schwankungen, bzw. fast ausschließlich Werte im Normbereich, ergeben sich bei B-CLL und diffusen, gut differenzierten Lymphomen (Tab.14).

Bei Non-Hodgkin Lymphomen und bei Morbus Hodgkin, wie bei T-CLL, Haarzell-Leukämie und ALL finden sich sowohl erhöhte, wie auch gegenüber dem Normbereich erniedrigte Werte.

Ein Zusammenhang mit bestimmten Zelltypen oder dem Differenzierungsgrad konnte nicht nachgewiesen werden. Dagegen findet sich eine Tendenz zu höheren Werten bei stärker proliferierenden Erkrankungen. Die größere Enzym-Aktivität bei T-CLL gegenüber B-CLL, läßt eine unterschiedliche Proliferationsrate vermuten.

Genauere Angaben zur klinischen Anwendbarkeit des Parameters erfordern vorerst noch umfangreichere Untersuchungen.

3.2 Serum-Enzyme

3.2.1 Laktat - Dehydrogenase (LDH)

Die LDH ist ein Enzym der Glycolyse, das sowohl intrazellulär, d.h. in Zellsuspensionen, wie auch im Blutserum nachgewiesen werden kann.

Sie kommt im menschlichen Körper in Form von fünf Isoenzymen vor. Jedes Enzym-Molekül besteht aus vier Untereinheiten, vom Typ-H oder Typ-M, bzw. Mischtypen aus beiden. Der Typ-H ist Herzmuskel- der Typ-M Skelettmuskel- und Leberspezifisch. Die Reaktion von Pyruvat zu Laktat, die durch die LDH katalysiert wird, kann photometrisch gemessen werden.

Der Normwert der LDH liegt bei 100 - 240 mU / ml Serum.

Tabelle 15: LDH in Lymphozyten - Suspensionen (77,78)

Zellart	Aktivität U/l/mcg Protein	LDH-1	LDH-5
T-Lymphozyt	597 $\pm$ 83	26,7%	4,3%
B-Lymphozyt	252 $\pm$ 26	5,4%	16,3%
T-CLL	341 $\pm$ 44	7,3%	22,3%
B-CLL	124 $\pm$ 40	8,3%	7,6%

Die Bestimmung der Isoenzyme stellt eine weitere Möglichkeit zur Differenzierung zwischen B- und T- Lymphozyten dar (Tab.15). Die Serum LDH-Aktivität ist signifikant mit der Ausbreitung der Erkrankung und dem histologischen Malignitätsgrad korreliert, d.h. je weiter die Erkrankung fortgeschritten ist, oder je aggressiver die proliferierende Zellart ist, desto höhere LDH-Werte werden gefunden (51).

Eine Untersuchung der LDH-Aktivität im Hinblick auf die Prognose ergab, daß die Aktivität des Enzyms in direktem Zusammenhang mit anderen klinischen Parametern, wie Ausbreitung und histologischem Befund steht (43,45). Aus diesem Grunde ist es nicht möglich, von der Höhe des LDH-Wertes auf die Lymphozyten-Subpopulation zu schließen, da die Erkrankungsausbreitung für die Enzymaktivität ebenfalls maßgebend ist. Die Prognose ergibt sich aus beiden Faktoren wobei noch nicht geklärt wurde, in wie weit sich die Prognose bei stark erhöhten Werten bei geringer Ausbreitung von der im Erkrankungsstadium IV unterscheidet.

Eine LDH-Bestimmung vor Behandlungsbeginn bei diffus histiozytischen und diffus, gering differenzierten lymphozytischen Lymphomen wird in einer weiteren Studie beschrieben (93). Für Enzymaktivitäten größer als 500 U/l besteht hier ein signifikanter Zusammenhang mit kürzerer Überlebenszeit, Anzahl extranodaler Manifestationen und geringem Ansprechen auf Therapie. Bei Verlaufskontrollen wurde ein Anstieg der LDH-Werte bereits vor klinischer Manifestation von Rezidiven festgestellt.

Die Ausbreitungsstadien III und IV bei Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin Lymphomen sind anhand der Enzymaktivitäten nicht differenzierbar (101).

Die ungünstige Prognose bei hohen Serum-Werten ist meist mit größeren Enzymaktivitäten bei höherem Malignitätsgrad der Zellen zu erklären. Im Durchschnitt sind höhere Werte bei "blastischen" Lymphomen, als bei "zytischen" Lymphomen zu finden. Für eine Abgrenzung zu diagnostischen Zwecken ist die Differenz jedoch zu wenig signifikant.

Die LDH-Aktivität im Serum wird somit durch mehrere Faktoren bestimmt - dem Malignitätsgrad der Zellen, d.h. Stoffwechselaktivität und Differenzierungsgrad, sowie das Erkrankungsstadium und die Tumormasse bzw. Anzahl der malignen Zellen.

Der histologische Befund spielt deshalb bei der Bewertung dieses Parameters eine wesentliche Rolle, da immer differenziert werden muß, zwischen erhöhten Werten in niedrigen Ausbreitungsstadien, was meist durch ungünstige histologische Befunde zu begründen ist, wie z.B. lymphoblastische, immunoblastische oder zentroblastische Lymphome und geringgradig erhöhten Werten in höheren Ausbreitungsstadien, die meist bei prognostisch günstigerem Befund, d.h. reifzelligen Lymphozyten zu finden sind (43,45,51).

Die Bestimmung der LDH zur klinischen Verlaufskontrolle ist deshalb von Bedeutung, da die Werte in direkter Weise von den proliferierenden Zellen abhängen und somit die Tumormasse ständig in ihrer Tendenz zu Ausbreitung oder Remission kontrolliert werden kann.

Ein wichtiger Punkt bei der Anwendung der LDH als prognostischer Parameter ist die Bestimmung bereits vor Behandlungsbeginn, da die Werte durch eine Chemotherapie zu Beginn großen Schwankungen unterliegen können. Prognostische Aussagen, die auf Grund von Werten, die vor Therapiebeginn bestimmt wurden, gemacht werden, sind deshalb verlässlicher, als bei Bestimmungen nach Therapiebeginn (93).

Die eigenen Untersuchungen bestätigen die Angaben in der Literatur. Bei Patienten mit Mycosis fungoides in den Stadien IA, IB und IIB wurden Normwerte für die LDH-Aktivität gefunden, was sowohl mit der geringen Tumormasse, wie auch der Reifeit der Zellen bei dieser Erkrankung zu vereinbaren ist. Die Patienten mit generalisierter Erkrankung und damit größerer Tumormasse, wie Sézary-Syndrom, zentrozytisch-zentroblastischem Lymphom und T-CLL zeigten sämtlich erhöhte Werte in fortgeschrittenen Stadien, wodurch der Zusammenhang mit der schlechteren Prognose erklärbar ist.

Die geringe Patientenzahl läßt hier zwar keine endgültige Aussage über die Verlässlichkeit des Parameters zu, kann

aber als Hinweis dafür gewertet werden, daß bei generalisierter Erkrankung eine Verlaufskontrolle durch eine LDH-Bestimmung möglich sein könnte.

2.2.2 Alkalische Phosphatase (AP)

Die alkalische Phosphatase ist ein Phosphatester-spaltendes Enzym, mit einem pH - Optimum im alkalischen Bereich. Sie kommt in zahlreichen Geweben vor, wobei die höchsten Aktivitäten in der Dünndarmschleimhaut, Knochen und Leber gefunden werden. Die Enzyme aus diesen Organen sind im Serum als Isoenzyme gleicher Substratspezifität nachweisbar.

Erhöhte Aktivitäten im Serum werden vor allem bei Knochen-erkrankungen mit erhöhter Tätigkeit der Osteoblasten und bei Leber- und Gallenwegserkrankungen beobachtet.

Zur Aktivitätsbestimmung der Phosphatasen werden Phosphorsäureester als Substrate verwendet und die Aktivität mit einem Photometer bestimmt.

Werte bis 190 mU/ml Serum liegen im Normbereich.

Die Werte sind bei Morbus Hodgkin, besonders in den Stadien III und IV im Zusammenhang mit B-Symptomen erhöht (1).

Die Bestimmung der AP im Serum von Patienten mit Morbus Hodgkin ergab bei 80% der Fälle im Stadium I und II erhöhte Werte, wenn die Patienten gleichzeitig Fieber hatten. Bei Patienten ohne Fieber war ein erhöhter AP-Wert in diesen Stadien dagegen nur in 14% der Fälle nachweisbar.

In den Stadien III und IV waren 67% der Werte erhöht, bzw. 100% wenn die Patienten Fieber hatten. Erhöhte Werte korrelieren somit besser mit dem Symptom - Fieber - als mit dem Ausbreitungsstadium der Erkrankung. Eine Prognose für den weiteren Verlauf der Erkrankung ist hieraus nicht ableitbar.

Dagegen ist bei afebrilen Patienten mit anhaltender AP-Aktivitätserhöhung die Erkrankung meist disseminiert und erfordert eine aggressive Therapie (1).

In Korrelation mit den definierten Ausbreitungsstadien ansteigende AP-Werte werden von R. Belliveau beschrieben (8). Aus den angegebenen Meßwert-Tabellen ist jedoch ersichtlich, daß es sich zwar um einen linearen Anstieg der Mittelwerte in den einzelnen Stadien handelt, jedoch in allen Stadien ein großer Streubereich bis zu Normwerten vorliegt. Aufgrund dieser Streuung ist die AP-Aktivität im Einzelfall kein verläßlicher Parameter.

Eine Variante der AP konnte mit zytochemischen Methoden an der Zellmembran bei einer geringen Anzahl lymphozytischer Lymphome intermediärer Differenzierung, nodulärem Lymphom vom gering differenzierten Typ und bei Burkitt Lymphom nachgewiesen werden (72).

Eine mögliche praktische Anwendung könnte sich daraus ergeben, daß die membrangebundene AP nur bei weniger gut differenzierten Lymphomen auftritt und bei gut differenzierten Formen bisher nicht gefunden wurde. Der Prozentsatz der AP-positiven Fälle innerhalb der einzelnen Erkrankungsgruppen ist jedoch relativ gering, wodurch die Anwendung auf diesem Gebiet ebenfalls eingeschränkt ist.

Weiterhin erbrachte ein Vergleich mit gleichzeitig gemessenen AP-Serum Werten keinen Zusammenhang zwischen AP-positivem bzw. negativem Zellbefund und erhöhter Enzymaktivität im Serum. Die untersuchten Patienten befanden sich alle im Erkrankungsstadium III oder IV, erhöhte Werte im Serum ergaben sich jedoch nur in 20% der Fälle. Die Bestimmung der AP erscheint deshalb auch bei Non-Hodgkin Lymphomen nur wenig als Verlaufskontrolle geeignet.

3.2.3 Saure Phosphatase (SP)

Saure Phosphatasen sind Enzyme, die Phosphatester mit pH-Optimum im schwach sauren Bereich - um pH 4,8 - hydrolysierten. Sie kommen in der Prostata in der weitaus höchsten Konzentration vor. Wesentlich geringere Aktivitäten finden sich in Nieren, Leber, Pankreas, Milz und in Blutzellen. Bei Erkrankungen des lymphatischen Systems dient der Nachweis der SP, neben anderen histochemischen und immunologischen Methoden zur Zelldifferenzierung - T-Lymphozyten sind SP-positiv.

Eine diagnostisch wertvolle Bereicherung stellte die Entdeckung dar, daß im Zytoplasma der Haarzellenleukämie-Zellen das Isoenzym 5 der SP durch Zugabe von Salzen der Weinsäure nicht hemmbar ist und somit im Gegensatz zu den SP der meisten anderen lymphozytoiden Zellen maligner Lymphome weiterhin darstellbar bleibt. Der Nachweis der sogenannten tartrat-resistenten SP fällt in etwa 90% der Zellen bei Haarzellenleukämie positiv aus und läßt sich als rotgefärbtes Reaktionsprodukt nachweisen (47).

Eine Untersuchung der Isoenzyme bei verschiedenen B-Zell Lymphomen ergab unterschiedliche Enzymaktivitäten und Isoenzym-Muster in der Gelelektrophorese (92).

Untersucht wurden die B-CLL, zentroblastisch - zentrozytische follikuläre Lymphome und Plasmozytome. Die Enzymaktivitäten sind im Mittelwert in der angegebenen Reihenfolge zwar ansteigend, überschneiden sich jedoch stark. Nur beim Plasmozytom konnte eine signifikante Erhöhung der Werte und somit eine eindeutige Abgrenzung zu den anderen Erkrankungen festgestellt werden. Der Anstieg der SP spiegelt möglicherweise den Übergang von B-Lymphozyten in Plasmazellen unter physiologischen

Bedingungen wider (92).

Die Gelelektrophorese zeigte gleiche Isoenzym-Muster für B-CLL und zentroblastisch - zentrozytische Lymphome. Das Immunozytom hat zwei, das Plasmazytom sieben zusätzliche Banden, während bei allen das, für normale B-Lymphozyten gefundene, Grundmuster erhalten bleibt. Der Anstieg der SP-Aktivität könnte somit auf das Auftreten neuer Isoenzyme zurückzuführen sein.

Der prinzipielle Unterschied zwischen geleelektrophoretischem und zytochemischen Nachweis von SP besteht darin, daß die Methode der Zytochemie eine individuelle Beurteilung des SP-Gehaltes einzelner Zellen erlaubt, während die Gelelektrophorese eine durchschnittliche Berechnung des SP-Gehaltes pro Zelle, aus gereinigten bzw. Misch-Populationen enthält. Eine Bewertung der Ergebnisse ist besonders durch die Tatsache erschwert, daß in allen normalen Blutzellen SP vorkommt und bereits eine geringe Kontamination falsche Ergebnisse und Schlußfolgerungen nach sich zieht. Durch die aufwendige Herstellung gereinigter Zellpopulationen ist diese Methode zur Zelldifferenzierung in der Praxis zu umständlich und zu wenig zuverlässig.

Die SP ist ein relativ verlässlicher zytochemischer Marker für T-Lymphozyten, für die Verlaufskontrolle jedoch ungeeignet.

3.2.4 Fucosyl- und Glycosyltransferasen

Die Fucosyl- und Glycosyltransferasen stellen eine Reihe von Enzymen dar, deren Funktion die schrittweise Anlagerung von Monosacchariden an Protein- oder Glycoproteinstrukturen ist. Wenn an das Galaktose-Molekül der Grundstruktur

ein Fucosylrest durch eine alpha-L-Fucosyltransferase gebunden wird, so entsteht eine Struktur mit H-Spezifität - das H-Antigen der Blutgruppe O. Wird weiterhin an diese Struktur Galaktose bzw. N-Acetyl-Galaktosamin gekoppelt, so entstehen die A- und die B-determinanten Gruppen.

Die Enzymaktivität wird mit einem Enzym Assay, mit radioaktiv markierter Fucose, im Blutserum bestimmt.

Erhöhte Werte der Fucosyltransferasen im Serum wurden für Leber- und Ovarialkarzinome bereits früher festgestellt.

Eine Untersuchung der Galaktosid-Fucosyltransferase (GF) und der N-Acetylglucosaminid-Fucosyltransferase (NAF) bei Patienten mit Non-Hodgkin Lymphomen von diffus histiozytischer und diffus bzw. nodulär gering differenzierter lymphozytischer Ausprägung ergab eine mögliche Verwendung dieser Parameter als Verlaufs- und Therapiekontrolle (61).

Eine relativ geringe Anzahl von Patienten wurde in drei klinische Stadien - nicht auf Therapie ansprechende, in Remission, mit, bzw. ohne Chemotherapeutika, befindliche eingeteilt und jeweils nur eine Bestimmung pro Patient durchgeführt.

Signifikant erhöhte Werte für GF und NAF finden sich bei Patienten mit aggressiver, nicht auf Chemotherapie ansprechender Verlaufsform und bei großer Tumormasse.

Da NAF in Remission bei gleichzeitiger Anwendung von Chemotherapie immer erhöht ist, könnte daraus geschlossen werden, daß NAF nicht durch den Erkrankungsstatus, sondern durch die Anwendung der Chemotherapie beeinflußt wird. Die Ergebnisse bei der GF entsprechen dagegen besser den drei zu Grunde gelegten klinischen Gruppierungen. Unabhängig von der Anwendung von Chemotherapeutika zeigen Patienten in Remission Normwerte und starke Werterhöhungen bei Progredienz. Hier zeigt sich ein Bezug zum Erkrankungsverlauf.

Für eine genauere Beurteilung des Parameters fehlen bisher noch Verlaufskontrollen, ein größeres Patientengut mit genauer Stadienklassifikation und Kontrollgruppen.

3.3 Serum-Proteine

3.3.1 Profilbestimmung mehrerer Proteine

Die Proteine des Blutplasmas stellen ein heterogenes Gemisch von nahezu 100 unterschiedlichen Proteinen, meist Glycoproteinen dar, die zum überwiegenden Teil in der Leber synthetisiert werden. Etwa 70% davon konnten bisher rein dargestellt werden. Die genaue biologische Funktion ist jedoch nur von wenigen Proteinen voll aufgeklärt.

Im Plasma von gesunden Personen sind alle Proteinfractionen nachweisbar, mit Ausnahme des C-reaktiven Proteins, das bei bakteriellen Infektionen auftritt und möglicherweise eine phagozytose-fördernde Wirkung hat.

Veränderungen in der Zusammensetzung und Menge treten bei vielen Erkrankungen, wie z.B. chronischen und akuten Entzündungen und ebenfalls bei Neoplasien auf.

Der Normbereich liegt bei 6 - 8 g Protein / 100 ml Serum.

Tabelle 16: Die häufigsten zur Verlaufskontrolle von Lymphomen verwendeten Proteine

<u>Transportproteine:</u>	Haptoglobin, Coeruloplasmin
<u>Antiproteasen:</u>	alpha-1-Antitrypsin, alpha-1-Antichymotrypsin
<u>Steroid bindend:</u>	alpha-1-saures Glycoprotein
<u>Phagozytose fördernd:</u>	C-reaktives Protein

Zur analytischen Auftrennung der Plasmaproteine wird die radiale Immunodiffusion oder die Trägerelektrophorese verwendet. Die stärkste Trennschärfe erreicht man jedoch mit der Immunoelektrophorese, einer Kombination der Trägerelektropho-

rese mit einer Immunpräzipitation.

Die Untersuchung der Plasmaproteine kann, bei Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin Lymphomen als Verlaufsparameter durchgeführt, Hinweise auf die Aktivität der Erkrankung geben (27). Es ist jedoch unbedingt erforderlich, mehrere verschiedene Proteine über einen längeren Zeitraum hinweg, kontinuierlich zu bestimmen, da der Anstieg von vielleicht nur einer Plasmaproteinfraktion für einen kurzen Zeitraum, aufgrund der vielen Ursachen, die hierfür in Frage kommen, keine prognostische Aussage erlaubt.

Eine einmalig durchgeführte Bestimmung ist schon deshalb nicht auswertbar, da die Proteine intraindividuell bei gesunden Kontrollgruppen zwar relativ konstant sind, interindividuell jedoch zum Teil große Unterschiede aufweisen, die eventuell auf ein genetisch determiniertes Niveau zurückzuführen sind (71).

Es hat sich bewährt, etwa drei bis fünf verschiedene Proteine regelmäßig zu bestimmen und den Krankheitsverlauf an dem, sich ergebenden Gesamtprofil abzulesen. Nur wenn mehrere Werte gleichzeitig ansteigen, kann dies als Anzeichen für einen progredienten Verlauf oder Rückfall gewertet werden. Ein stabiles Profil ist charakteristisch für Remission. Ein Zusammenhang zwischen Tumormasse, Ausbreitung, zytologischer Differenzierung und der Proteinart oder -menge konnte nicht nachgewiesen werden (7,28).

Mit Sicherheit läßt sich sagen, daß die Proteine im Verlauf von neoplastischen Erkrankungen, Veränderungen hinsichtlich ihrer Menge unterworfen sind. Ansteigende Werte können vielfältige Ursachen haben, so daß die Auswertung eines Verlaufsprofils von mehreren verschiedenen Proteinen sehr schwierig sein kann und nur als Hinweis, nicht jedoch als sicherer Indikator der Krankheitsaktivität gewertet werden kann. Die ständige Abklärung anderer Ursachen für eine Wertänderung, wie

z.B. Infektionen - die bei derartigen Erkrankungen häufig sind - ist deshalb unbedingt erforderlich.

Die Bestimmung der Proteine zur Verlaufskontrolle von malignen Lymphomen ist somit sehr unspezifisch und derartig vielen möglichen Fehlerquellen bzw. Fehlinterpretationen der Ergebnisse unterworfen, daß sie nur zusammen mit eindeutigen klinischen Symptomen die Therapie beeinflussen darf.

3.3.2 beta-2-Mikroglobulin (β -2-M)

Beta-2-Mikroglobulin hat in den letzten Jahren zunehmendes Interesse als ein Parameter maligner Erkrankungen gefunden. Das erstmalig im Urin nachgewiesene β -2-M kommt in den Membranen von allen bisher untersuchten Zellen vor. Es handelt sich um ein kugeliges Molekül, das eine strukturelle Ähnlichkeit mit einem Abschnitt des Immunglobulins G aufweist und in der Zellmembran ein Teil des Histokompatibilitäts-Antigens ist. Da das Protein ständig von den Zellmembranen abgegeben wird, ist es in verschiedenen Körperflüssigkeiten, wie Liquor, Speichel, Urin und Blutserum nachweisbar.

Die Serumwerte sind bei Erkrankungen mit verändertem Zellsatz, wie z.B. neoplastischen, entzündlichen oder immunologischen Prozessen erhöht.

Bei gesunden Individuen ist der β -2-M Serumspiegel zu einem wesentlichen Teil als Ausdruck des Proteinaustausches an der Oberfläche normaler Körperzellen zu sehen.

Da β -2-M glomerulär filtriert und zu mehr als 90% in den proximalen Tubuli reabsorbiert und von den Zellen katabolisiert wird, steigen die Serumspiegel bei glomerulären Funktionsstörungen an. Die Halbwertszeit im Serum beträgt weniger als eine Stunde (30).

Der Normwert für β -2-M liegt bei 0,8 - 2,4 mg/l Serum (50). Die meisten Untersucher geben als obere Normwertgrenze 3,0 mg/l Serum an (26,50), da ältere Individuen physiologisch höhere Werte aufweisen.

Die Bestimmung erfolgt mit einem Radioimmuno-Assay. Um erhöhte Werte, die durch Nierenerkrankungen verursacht sein können, auszuschließen, sollte immer gleichzeitig eine Kreatinin-Bestimmung durchgeführt und Patienten mit erhöhten Werten von der Betrachtung ausgeschlossen werden.

Auf Grund des Verhaltens bei malignen Lymphomen, könnte die β -2-M Bestimmung sowohl als zusätzlicher Aspekt bei der Stadienklassifikation, als auch zur Verlaufskontrolle Verwendung finden. Es liegen bereits viele Untersuchungsergebnisse mit zum Teil großen Patientenzahlen vor. Die gefundenen Ergebnisse sind jedoch uneinheitlich in Bezug auf die prognostische Aussage erhöhter Werte.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Überlebenszeit und β -2-M Werten, wurde für diffuse, gering differenzierte Lymphome beschrieben - kein Patient mit Werten über 6 mg/l überlebte länger als 10 Monate, während alle Patienten mit Normwerten bzw. nur leichten Werterhöhungen wesentlich längere Überlebenszeiten aufwiesen. Dagegen konnte bei Morbus Hodgkin, CLL, diffusen histiozytischen Lymphomen und nodulären Typen keine derartig gute Korrelation nachgewiesen werden (5).

Erhöhte Werte in allen Ausbreitungsstadien bei aktiver Erkrankung konnten sowohl für Non-Hodgkin Lymphome, wie für Morbus Hodgkin gefunden werden, wobei für ungünstige histologische Befunde (Rappaport) die Korrelation mit fortgeschrittenen Stadien noch auffälliger war, als bei Betrachtung der klinischen Befunde alleine (26).

Dagegen wird in einer weiteren Studie kein Zusammenhang zwischen histologischen Gruppierungen, sondern eine große Streuung der Werte festgestellt. Die Korrelation erhöhter Werte

mit zunehmender Ausbreitung wird jedoch bestätigt (6). Wiederum gute prognostische Eigenschaften und ein signifikanter Zusammenhang erhöhter Werte mit fortgeschrittenen Stadien, sowohl bei Morbus Hodgkin, wie auch bei Non-Hodgkin Lymphomen werden in einer weiteren Untersuchung berichtet (50). In gleicher Weise verhält sich β -2-M bei CLL (90). Bei dieser Erkrankung wurden einige Patienten mehrere Jahre auf das Verhalten ihrer β -2-M Werte in Korrelation zum Krankheitsverlauf hin untersucht. Bei unbehandelten Patienten, mit nicht progressiver Erkrankung, fand sich ein stabiler, wenn auch manchmal erhöhter Wert. Starke Instabilität war ein Anzeichen für erstes Ansprechen auf Chemotherapie oder Übergang in ein aggressives, nicht mehr therapeutisch beeinflussbares Stadium. Ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Lymphozyten bzw. der Lymphoblasten und der Höhe des β -2-M Spiegels konnte nicht nachgewiesen werden. Deutlich erhöhte Werte - mehr als 10 mg/l - sind jedoch ein Indikator für eine ungünstige Prognose, mit deutlich kürzerer Überlebenszeit.

Bei Patienten mit monoklonalen Gammopathien und Immunozytomen konnte keine Beziehung zwischen der Serum β -2-M Konzentration und der Konzentration des monoklonalen Immunglobulins im Serum nachgewiesen werden (44). Es finden sich Patienten mit hoher Immunglobulin Konzentration und normaler β -2-M Konzentration im Serum, sowie Patienten mit niedrigem Paraprotein und hoher β -2-M Konzentration. Hier zeigt sich die Unabhängigkeit dieses Parameters, der trotz Homologie zu den CH_3 -Regionen des Immunglobulins in keiner Beziehung steht. Verlaufskontrollen und Angaben über das Erkrankungsstadium in Korrelation zu erhöhten Werten liegen hier jedoch nicht vor.

Eine Begründung für die zum Teil sehr widersprüchlichen Ergebnisse der angegebenen Forschungsarbeiten, mit relativ großen repräsentativen Patientenzahlen und identischen Bestimmungsmethoden, könnte darin zu suchen sein, daß unterschiedliche

Normwertgrenzen verwendet wurden - 3 bzw. 4 mg/l Serum. Die als erhöht angegebenen Werte liegen häufig an der Normwertgrenze, so daß sich dadurch statistische Unterschiede ergeben. Ein weiterer Faktor für unterschiedliche Ergebnisse ist die Chemotherapie. Für prognostische Aussagen über die Erkrankung sollte die Bestimmung bereits vor Beginn einer Chemotherapie durchgeführt werden, da diese die Proteinproduktion behindert und die kurze Halbwertszeit des Proteins eine spätere Bestimmung nicht zuläßt. Dagegen ist eine Verlaufskontrolle nach Beginn einer Chemotherapie möglich, sobald sich die Reaktion des Körpers - die einen akuten Abfall der Werte gleich nach Therapiebeginn darstellt (26) - beruhigt hat und stabile Werte gefunden werden. Ansteigende Werte sind ein Hinweis auf ein Rezidiv, konstant erhöhte Werte zeigen ein Nicht-Ansprechen auf die Therapie an (90).

Die β -2-M Werte unterliegen bei den einzelnen Patienten großen Schwankungen, die sowohl durch das Alter des Patienten und dessen Nierenfunktion verursacht sein können, oder aber auch individuelle nicht klärbare Ursachen haben, so daß nur eine Kontrolle über einen größeren Zeitraum hinweg sinnvoll ist, um die Tendenz der Erkrankung zu Ausbreitung oder Remission richtig zu erkennen. Einzelbestimmungen sind dagegen nur von geringem Wert und sollten nur zusammen mit sicheren klinischen Symptomen in die Therapie eingehen.

Eine gewisse Abhängigkeit der Werte von der Zelldifferenzierung, Tumorausbreitung und Aktivität konnte von allen Autoren festgestellt werden. Die individuelle Verlaufskurve der Werte des Patienten bietet jedoch die besten Anhaltspunkte für die jeweilige Aktivität und Tendenz zu Ausbreitung oder Remission.

Obgleich es sich nicht um ein tumorspezifisches Polypeptid handelt, könnte sich die β -2-M Bestimmung bei Lymphomen als hilfreicher Parameter bei der Tumorüberwachung erweisen.

Eigene Untersuchungen an Patienten mit Mycosis fungoides in den Stadien IA, IB und IIB erbrachten keine Hinweise auf die Erkrankungsaktivität und ermöglichten keine Verlaufsbeurteilung, da selbst bei aggressiver Erkrankung keine Tendenz zu höheren Werten bestand.

Die erhöhten Werte bei je einem Patienten mit Sézary-Syndrom und T-CLL können wegen des gleichzeitig erhöhten Kreatinin-Wertes nicht sicher beurteilt werden, lassen aber einen Zusammenhang mit der Erkrankung vermuten.

Die Patientin mit zentrozytisch-zentroblastischem Lymphom (Nr.21 Tab.5) hatte im Stadium III und IV zwar erhöhte Werte, jedoch mit abfallender Tendenz, trotz zunehmender klinischer Ausbreitung der Erkrankung. Dies spricht ebenfalls gegen eine Verwendung dieses Parameters als Verlaufskontrolle.

Die Abhängigkeit der β -2-M Konzentration von der Nierenfunktion scheint sich speziell bei dem, hier untersuchten Patientenkollektiv ungünstig auszuwirken, da es sich meist um ältere Patienten handelt, bei denen eine eingeschränkte Nierenfunktion relativ häufiger ist und sie zudem physiologischerweise zu höheren β -2-M Werten tendieren (26,50).

Die β -2-M Bestimmung zur Verlaufskontrolle bei Mycosis fungoides mit rein kutaner Manifestation kann somit nicht empfohlen werden. Dagegen zeigen Patienten mit generalisierter Erkrankung, wie Sézary-Syndrom, zentrozytisch-zentroblastischem Lymphom und T-CLL höhere Werte in fortgeschrittenen Stadien, wobei hier jedoch die ebenfalls erhöhten Kreatinin-Werte den Aussagewert dieses Befundes einschränken. Eine sichere Abklärung erfordert hier vorerst noch wesentlich größere Patientenzahlen.

3.3.3 Ferritin

Die Speicherung des Eisens erfolgt beim Menschen durch Bindung an Ferritin und Hämosiderin in den Leberparenchymzellen, im retikulo-endothelialen System der Leber, in der Milz und im Knochenmark.

Obwohl Ferritin zur Eisenspeicherung dient, kann es, wenn auch nur in sehr geringen Mengen, auch im zirkulierenden Blut nachgewiesen werden. Die Bestimmung erfolgt mit einem Radioimmuno Assay.

Tabelle 17: Ferritin Normwerte (35)

<u>Frauen:</u>	60 ng / ml
<u>Männer:</u>	120 ng / ml

Bei Patienten mit Karzinomen, rheumatoider Arthritis, akuter myeloischer Leukämie, Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin Lymphomen wurden erhöhte Konzentrationen festgestellt.

Der Pathomechanismus ist bisher ungeklärt. Bei Karzinomen wird eine unspezifische Veränderung in den retikulo-endothelialen Zellen, oder bei Leberbeteiligung eine direkte Freisetzung von Ferritin aus den zerstörten Leberzellen vermutet. Bei AML konnte nachgewiesen werden, daß die malignen Zellen eine erhöhte Ferritin-Synthese aufweisen (74).

Sowohl bei Morbus Hodgkin, wie auch bei Non-Hodgkin Lymphomen werden in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien, vor allem wenn gleichzeitig eine B-Symptomatik vorliegt, erhöhte Ferritin Werte gefunden. Gleichzeitig besteht ein Zusammenhang zwischen erhöhten Werten und ungünstigem histologischen Befund, d.h. weniger differenzierten Zelltypen bei Non-Hodgkin Lymphomen (52).

Untersuchungen an denen nur Patienten mit Morbus Hodgkin teilnahmen, bestätigen den Zusammenhang zwischen dem Ferritin Spiegel und dem histologischen Befund nicht. Es zeigt sich jedoch auch hier eine Korrelation zwischen ansteigenden Werten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien und B-Symptomatik (35,57).

Kein signifikanter Anstieg der Werte mit fortgeschrittener Erkrankung und nur geringe Erhöhung der Werte bei B-Symptomatik bei Morbus Hodgkin, sowie ausschließlich Normwerte bei - nicht näher klassifizierten - Non-Hodgkin Lymphomen wurden ebenfalls berichtet (59).

Eine Untersuchung der Ferritin Konzentration bei Kindern mit ALL zeigte, daß die Werte unter Chemotherapie stark ansteigen, jedoch bei Remissionen ohne Therapie auf Normwerte zurückgehen und ein Indikator für Rezidive sein können (74).

Die Bestimmung des Ferritins als Marker für die Stadienklassifikation oder zur Verlaufskontrolle ist insgesamt wenig sinnvoll, da die Werte in allen Gruppierungen sehr starken Schwankungen unterliegen. Es finden sich in allen Stadien der Erkrankungen bei manchen Patienten Normwerte und bereits stark erhöhte Werte bei geringer Krankheitsausbreitung. Der, in den verschiedenen Untersuchungen angegebene, Zusammenhang der Werte mit fortgeschrittenen Erkrankungsstadien, beruht lediglich auf einem Anstieg der Mittelwerte in den verschiedenen Gruppen.

Für die klinische Anwendung ergibt sich, daß im Einzelfall erhöhte Werte, oder Normwerte nicht mit dem Erkrankungsstadium und dem Verlauf übereinstimmen, somit steht der Aufwand für die Bestimmung in keinem Verhältnis zu der Aussage, die mit dem Ergebnis gemacht werden kann.

3.3.4 Carcinoembryonales Antigen (CEA)

CEA ist ein Glycoprotein mit hohem Kohlenhydratanteil, dieser beträgt etwa 50 - 70%. Normalerweise tritt es nur während des Fetallebens auf und kommt beim gesunden Erwachsenen nicht, oder nur in sehr geringen Mengen vor. Es besitzt eine ausgeprägte Heterogenität, woraus sich das unterschiedliche Verhalten verschiedener Radioimmuno Assays erklärt. Es resultiert für das Labor die Notwendigkeit, möglichst mit einer konstanten Methode zu arbeiten, um keine Sprünge in der Verlaufskontrolle von CEA Werten zu erzeugen. Neben CEA gibt es noch einige CEA-ähnliche Substanzen, so daß Kreuzreaktionen den CEA Nachweis erschweren können.

Der Normwert beträgt für Erwachsene maximal 2,5 ng/ml (80). Bei Rauchern werden häufig Werte bis 5 ng/ml, selten sogar bis 10 ng/ml, gefunden.

Erhöhte Werte im Serum gibt es vor allem bei kolorektalen Karzinomen und bei Pankreaskarzinomen, ferner bei Mamma- und Bronchialkarzinomen, bei weiblichen Genitaltumoren und dem medullären Schilddrüsenkarzinom. Da CEA in der Leber abgebaut wird, ist ein erhöhter Spiegel ebenfalls bei Leberzirrhose vorhanden.

Das CEA wurde im Zusammenhang mit malignen Lymphomen nur in einem Bericht beschrieben (80). Innerhalb der drei untersuchten histologischen Gruppierungen - histiozytisches Lymphom, lymphozytisches Lymphom und Morbus Hodgkin - konnte nur für Morbus Hodgkin eine Erhöhung der Werte festgestellt werden, mit einer geringen Korrelation zu den definierten Ausbreitungsstadien. Erhöhte Werte wurden meist gemeinsam mit B-Symptomen gefunden, wobei die erhöhte Infektanfälligkeit hier die Werte möglicherweise ebenfalls beeinflusst.

Die geringe Patientenzahl erlaubt bisher noch kein endgülti-

ges Urteil über die klinische Brauchbarkeit dieser Bestimmung bei Lymphomen. Die bisher vorliegenden Ergebnisse und die geringe Spezifität sprechen eher gegen eine Anwendung des CEA auf diesem Gebiet.

3.3.5 Immunglobuline (IgA,IgD,IgE,IgG,IgM)

Die Immunglobuline werden in den Plasmazellen gebildet und erst durch ihre Beteiligung wird die zelluläre Abwehr effektiv. Es handelt sich um Proteinmoleküle, die zwei wesentliche Funktionen besitzen - sie erkennen und binden Antigene und aktivieren die körpereigenen Abwehrmechanismen. In der Elektrophorese sind die Ig in der Gammaglobulinfraktion zu finden. Bei Kontrollgruppen weisen die Ig Spiegel sehr große Schwankungen auf, jedoch sind die Werte intraindividuell relativ konstant (89).

Tabelle 18: Humane Immunglobuline (Ig) (67)

<u>Immunglobulin</u>	<u>Konzentration</u> <u>im Serum</u> mg / ml	<u>Biologische</u> <u>Halbwertszeit</u> Tage
IgE	0,0001	2,7
IgD	0,023	2,8
IgM	0,93	5,1
IgA	2,6	5,8
IgG	12,1	23,0

Die Angaben über das Verhalten der Ig bei Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin Lymphomen schwanken beträchtlich.

Untersuchungen bei Morbus Hodgkin ergaben bei einem unbehandelten Kollektiv erhöhte Ig-Konzentrationen in allen Ig-Klassen, nach Behandlung waren dagegen nur bei IgG und IgE Wert-erhöhungen nachzuweisen. Mit zunehmender Ausbreitung kam es bei beiden Kollektiven zu einem Abfall von IgG, IgA und IgM, der jedoch nur für IgM signifikant war (89).

Keine Unterschiede im Zusammenhang mit dem histologischen Befund bei Morbus Hodgkin, jedoch erhöhte Werte für IgA, teilweise erhöhte Werte für IgG und signifikant erhöhte Werte für IgM bei weiblichen Patienten werden in einer weiteren Studie berichtet (103). Unterschiedliche Werte für die Ausbreitungsstadien der Erkrankung konnten für keine Ig-Klasse festgestellt werden. Dies bestätigt eine Untersuchung von IgE bei Morbus Hodgkin, CLL, Lymphozytischen und histiozytischen Lymphomen (4). Erhöhte Werte konnten hier nur für Morbus Hodgkin vom nodulär sklerosierenden und vom gemischtzelligen Subtyp, ohne Bezug zur Stadieneinteilung festgestellt werden.

Normwerte für IgA, IgG und IgM, jedoch bei Morbus Hodgkin in 60% der Fälle erhöhte und bei Non-Hodgkin Lymphomen erniedrigte IgD-Konzentrationen wurden ebenfalls gefunden. Eine Stadieneinteilung und histologische Klassifikation wurde hier aber nicht angegeben (31).

In allen Untersuchungen zeigten die Ig-Konzentrationen eine große Streubreite, die in allen Gruppierungen von Normwerten, bis zu 45-facher Werterhöhung reichten.

Die widersprüchlichen Ergebnisse sind eher als unzulängliche Differenzierung des klinischen Status der Patientengruppen, als durch analytische Unterschiede zu erklären. Die Aktivität der Erkrankung, die eine Hauptursache für unterschiedliche Werte sein kann, wurde ebenfalls nicht berücksichtigt.

Eine Bestimmung der Haupt-Immunglobulinklassen - IgA, IgG und IgM - ist deshalb wenig aufschlußreich, da an der Tumoralabwehr wahrscheinlich nur Fraktionen davon beteiligt sind. Signifi-

kante Änderungen im Serumspiegel und somit die Möglichkeit einer Verlaufskontrolle, sind nur bei IgD und IgE zu erwarten, da diese eine schnelle Abbau- und Bildungsrate aufweisen (Tab.18).

Die Ig-Konzentrationen werden durch derartig viele Faktoren, wie z.B. erhöhtem Antikörperverbrauch durch Komplexbildung mit vermehrt gebildeten Tumorantigenen und somit Verminderung des nachweisbaren freien Ig, oder auch verminderte Antikörperbildung durch Tumorkachexie oder Chemotherapie, beeinflusst, daß ihre Bestimmung im Rahmen einer Verlaufskontrolle bei malignen Lymphomen nur von geringer, praktischer Bedeutung sein kann.

Die Untersuchung von Hautbiopsien bei Patienten mit Mycosis fungoides, zeigte in 50% der Fälle Ablagerungen von IgG, IgA und IgM sowie Komplement, in den abgeheilten Hautregionen. Die Ig-Serumspiegel waren vor und nach der Behandlung im Normbereich (102).

Der Pathomechanismus dieser Ablagerung von Ig in der Haut ist nicht geklärt. Da die Ig nur in abgeheilten, nicht aber in gesunder Haut gefunden wurden, könnte die lokale Therapie selbst die Ursache hierfür sein. Prognostische Aussagen aufgrund dieses Befundes können nicht gemacht werden. Weiterhin weisen die Normwerte im Serum darauf hin, daß eine Bestimmung zur Verlaufskontrolle bei diesem Krankheitsbild nicht möglich ist.

Kövary (63) konnte bei 4 von 9 Patienten mit Sézary-Syndrom monoklonale Gammopathien vom IgG-, IgA- und IgM-Typ nachweisen, wobei das Knochenmark der Patienten nicht befallen war. Die erhöhten Werte könnten darauf zurückzuführen sein, daß die Sézary-Zellen ihre Helfer- oder Suppressor-Funktion gegenüber den B-Lymphozyten beibehalten können (18,19,60), wodurch das Auftreten von stark erhöhten Ig-Werten erklärbar wäre. Hinweise für eine eventuelle prognostische Bedeutung oder therapeutische Konsequenz werden vom Verfasser nicht gegeben.

3.3.6 Zirkulierende Immunkomplexe (ZIK)

ZIK bei malignen lymphatischen Erkrankungen sind Antigen-Antikörperkomplexe, die aus IgG oder IgM und einem noch unbekannten Antigen zusammengesetzt sind.

Für den Nachweis der ZIK im Plasma steht eine ganze Reihe von Bestimmungsmethoden zur Verfügung. Wegen der ungeklärten Antigenkomponente, der unterschiedlichen Spezifität und Empfindlichkeit der einzelnen Bestimmungsmethoden, sollten bei einer Untersuchung immer mehrere Verfahren gleichzeitig verwendet werden.

Die Bestimmung kann mit Säulenchromatographie, Agargel-Doppeldiffusion, über die Bindung radioaktiv markierten Komplements an Immunkomplexe mit anschließender Präzipitation oder über ihre elektronenmikroskopische Darstellbarkeit erfolgen. ZIK wurden auf ihre Aussagekraft bezüglich Prognose und Verlaufskontrolle bei malignen Lymphomen schon vielfach untersucht. In einer Studie über Norbus Hodgkin und Non-Hodgkin Lymphome wurde das Vorkommen von ZIK sowohl vor Beginn der Behandlung, wie im Verlauf und bei Remission bestimmt und in Relation zu Erkrankungsstadium, Überlebenszeit, histologischen Befund und Rückfalltendenz gesetzt (53). Es konnte jedoch keine statistisch signifikante Beziehung zu irgendeinem dieser prognostischen Faktoren festgestellt werden. Ein geringer Zusammenhang zwischen ZIK-positiven Patienten und disseminierter Erkrankung, der jedoch nicht statistisch signifikant war, konnte festgestellt werden.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen wird in einer weiteren Untersuchung eine Korrelation zwischen B-Symptomen und dem Auftreten von ZIK bei Morbus Hodgkin berichtet (2,3). ZIK wurden vorwiegend in den Erkrankungsstadien III und IV gefunden, jedoch auch bei 30% der Patienten ohne B-Symptomatik, woraus

sich eher ein Zusammenhang mit der Erkrankungsausbreitung, als mit Symptomen wie Fieber oder Nachtschweiß ableiten läßt. Wiederum gegenteilige Ergebnisse sind in einer weiteren Mitteilung zu finden (88). Auch hier hatten alle Patienten, bei denen ZIK nachgewiesen werden konnten, B-Symptome. Nur bei 30% der Patienten mit B-Symptomen konnten ZIK festgestellt werden. Unter den Patienten mit ZIK überwogen diejenigen mit ungünstigen histologischen Diagnosen, so bei Morbus Hodgkin der gemischtzellige und der lymphozytenarme Typ, bei Lymphomen das zentrozytisch-zentroblastische Lymphom. Diese Ergebnisse sind jedoch auf Grund der geringen untersuchten Patientenzahl nur beschränkt auswertbar.

Ähnliche Aussagen finden sich bei Euler (41,42). Der Autor berichtet ebenfalls über erhöhte Mengen von ZIK in fortgeschrittenen, aktiven Stadien bei Morbus Hodgkin mit B-Symptomatik, vor allem beim nodulär-sklerosierenden Subtyp. Die Werte korrelieren mit der Aktivität der Erkrankung und gehen bei Remissionen teilweise auf Normwerte zurück. Bei Non-Hodgkin Lymphomen konnte das gleiche Verhalten der ZIK für Lymphome mit hohem Malignitätsgrad (Kiel-Klassifikation) festgestellt werden. Bei diesen Erkrankungen kann die Bestimmung der ZIK zur Verlaufskontrolle in Frage kommen, während bei den prognostisch günstigeren, reifzelligeren Lymphomen dieser Marker nicht geeignet erscheint.

Der große Aufwand der Bestimmung - mindestens drei Nachweismethoden auf unterschiedlicher Grundlage - der ZIK, läßt derzeit im wesentlichen nur die Untersuchung wissenschaftlicher Fragen zu. Für die klinische Anwendung müßte vor allem die Antigenkomponente der ZIK bei Lymphomen geklärt werden, um die Bestimmungsmethoden vereinfachen und standardisieren zu können.

3.4 Metalle

3.4.1 Kupfer

Kupfer ist in allen Geweben des menschlichen Organismus enthalten. Hohe Kupfer Konzentrationen finden sich vor allem in der Leber und im Gehirn. Der gesamte Kupferbestand des Menschen beträgt etwa 100 - 150 mg. Mit der Nahrung aufgenommenes Kupfer wird vorwiegend aus dem Magen und dem Duodenum, über einen im einzelnen noch nicht geklärten Mechanismus resorbiert. Das, die Darmmukosazellen verlassende Kupfer bindet sich im Portalblut locker an Serumalbumin und bildet den sogenannten direkt reagierenden Anteil des Plasmakupfers, da es direkt mit den zum Kupfernachweis verwendeten Reagentien reagiert. Als indirekt reagierender Anteil wird die Kupferfraktion bezeichnet, die nach Säurebehandlung der Serums aus denaturierten Proteinen, vor allem der Ferrioxidase I, freigesetzt wird. Die Summe aus beiden Werten ergibt den Gesamt-Kupferspiegel, der mit dem Atom-Absorptions-Spektrophotometer gemessen werden kann.

Der Normwert liegt bei 80 - 150 mcg / 100 ml Serum.

Die Werte liegen bei Frauen **aufgrund** hormoneller Einflüsse etwas höher als bei Männern.

Werterhöhungen werden bei Infektionen, rheumatischen Herz-erkrankungen, Anämie, Neoplasien, Schwangerschaft und Einnahme von oralen Kontrazeptiva gefunden.

Der Mechanismus der Veränderungen des Kupferspiegels bei Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen ist bisher noch nicht geklärt. Zum Verhalten des Serum Kupfer Spiegels liegen bereits viele, zum Teil sehr umfangreiche Untersuchungen vor, so daß zu diesem Parameter bei Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin Lymphomen verlässliche Ergebnisse zu erwarten sind.

Das Verhalten der Serum Kupferspiegel bei Non-Hodgkin Lymphomen zeigt eine klinisch verwertbare Beziehung zwischen der Erkrankungsaktivität, Ansprechen auf Therapie und Ausbreitung der Erkrankung und dem jeweils gemessenen Kupferwert (54,105).

Bei einer Verlaufskontrolle zeigte sich, daß die Werte manchmal bereits geraume Zeit vor der klinischen Manifestation eines Rückfalls ansteigen (94). Eine zuverlässige Aktivitätskontrolle ist jedoch nur bei generalisierter Erkrankung in den Stadien III und IV (Tab.1) möglich, da bei lokalisierter Erkrankung der Stadien I und II die Werte meist im Normbereich liegen. Bei geringerer Krankheitsausbreitung ist durch die Kupfer-Bestimmung ein Übergang in ein aggressiveres Stadium feststellbar und somit rechtzeitiges therapeutisches Eingreifen möglich (54).

Im Mittelwert konnte für zunehmende Krankheitsausbreitung ein linearer Anstieg der Kupferwerte festgestellt werden. Es ist nicht möglich, von einem gemessenen Wert auf ein bestimmtes Stadium zu schließen, da die Streuung innerhalb jeder Gruppe sehr groß sein kann (96).

Die Verlaufskontrolle zeigt bei erfolgreicher Therapie einen Abfall erhöhter Werte in den Normbereich, wobei der Rückgang der Werte alleine noch nicht als Remission zu deuten ist, sondern nur ein konstantes Verbleiben der Werte auf niedrigem Niveau innerhalb des Normbereichs.

Eine signifikante Korrelation zwischen der proliferierenden Zellart und dem Kupferwert konnte nicht festgestellt werden, dagegen sind die Werte bei diffusen Lymphomen meist höher, als bei nodulären Lymphomen.

Völlig identische Aussagen über die klinische Anwendung der Kupfer-Bestimmung - zur Verlaufskontrolle und frühen Entdeckung von Rückfällen - finden sich in zwei weiteren Studien (85,86). Hier war auffällig, daß alle Patienten in Remission

Normwerte aufwiesen, während in allen Fällen mit aktiver Erkrankung oder Rückfall die Werte erhöht waren, ohne Überschneidung der Werte dieser beiden Gruppen. Diese einmaligen Ergebnisse sind eventuell auf eine sehr genaue Überwachung und vorherige Auswahl der, zu dieser Untersuchung zugelassenen, Patienten zurückzuführen, oder es wurden nicht klassifizierbare Ergebnisse weggelassen. Aufgrund der Erfahrungen anderer Untersucher und der großen Anzahl möglicher Einflüsse auf die Kupferwerte, erscheint es nicht wahrscheinlich, daß Wertüberschneidungen völlig auszuschließen sind. Ungeachtet dessen bestätigen diese Ergebnisse die Möglichkeit der Verlaufskontrolle.

Umfassende Untersuchungen wurden ebenfalls an Patienten mit Morbus Hodgkin durchgeführt (96). Das Verhalten der Werte ist gleich dem, bei Non-Hodgkin Lymphomen. Ein Zusammenhang mit den histologischen Befunden konnte hier ebenfalls nicht nachgewiesen werden, während die Korrelation mit den Ausbreitungsstadien und der B-Symptomatik bestätigt wird. Einzelwerte sind auch bei diesen Erkrankungen nur von geringem Wert, da die Streuung sehr groß ist. Nur eine Verlaufskontrolle ist klinisch auswertbar. Eine ungleich ungünstigere Bewertung der Kupfer-Bestimmung zur Verlaufskontrolle ergibt sich aus einer Studie an Kindern mit Morbus Hodgkin (104). Häufig erhöhte Werte und große intra-individuelle Schwankungen werden für den Remissionszustand und ebenso häufig erniedrigte bzw. im Normbereich liegende Werte für aktive Erkrankung und Rückfall berichtet. Eine gewisse Tendenz zu erhöhten Werten bei Patienten mit aktiver Erkrankung ist jedoch auch hier feststellbar. Bei Kindern ist eine Überwachung der Erkrankung aufgrund der großen Schwankungen der Werte nicht möglich.

Die relativ lange Erfahrung mit diesem Parameter, die einfache Gewinnung des Untersuchungsmaterials und die geringe Menge an Serum, die zur Bestimmung nötig ist, sprechen für eine Anwendung zur Verlaufs- und Therapiekontrolle, als Anhaltspunkt

für das weitere therapeutische Vorgehen.

Die Bestimmung der Kupfer-Konzentrationen im Serum von Patienten mit Mycosis fungoides erscheint dagegen wenig aussagekräftig. Gleiches kann für T-CLL und zentrozytisch-zentroblastisches Lymphom, mit Einschränkung - es wurde nur jeweils ein Patient im Stadium IV untersucht - aussagen, da bei diesen Patienten, selbst bei Progredienz ihrer Erkrankung die Kupferwerte im Normbereich lagen und auch keine Tendenz zu höheren Werten bei zunehmender Ausbreitung in der klinischen Verlaufsbeobachtung festgestellt werden konnte.

Der stark erhöhte Wert, der bei einem Patienten mit Sézary-Syndrom gemessen wurde, kann jedoch als Hinweis dafür gewertet werden, daß bei diesem Krankheitsbild eine Laborkontrolle der Kupferwerte angezeigt sein kann. Hier sollten umfangreichere Untersuchungen mit repräsentativen Patientenzahlen durchgeführt werden.

3.4.2 Selen

Selen ist ein essentieller Bestandteil der Glutathionperoxidase, einem wichtigen Enzym des Erythrozyten-Stoffwechsels. Die Glutathionperoxidase bietet dem Erythrozyten einen Schutz vor der Peroxydation seiner Membranlipide und bewahrt damit seine Integrität, die durch den hohen Sauerstoffdruck in diesem corpuskulären Element ständig gefährdet ist.

Im Blut erfolgt der Transport nach der Resorption durch Bindung an Plasmaproteine, von denen Selen in alle Gewebe, einschließlich Knochen, Haare, Erythrozyten und Leukozyten gelangt. Am höchsten sind die Selen-Konzentrationen in der Nierenrinde, Pankreas, Hypophyse und in der Leber.

Der Normwert liegt bei 4,3 - 11,9 mcg / 100 ml Serum (23).

In geographischen Gebieten, in denen der Selen-Gehalt im Erdboden und durch die aufgenommene Nahrung auch im Blut der dort lebenden Bevölkerung höher ist, findet sich eine niedrigere Krebsmortalität. Auf Grund dieser statistisch erwiesenen Tatsache wurden Bestimmungen des Selen Serumspiegels bei Patienten mit malignen Neoplasien durchgeführt, um eventuell einen spezifischen Tumormarker zu gewinnen.

Untersuchungen an Patienten mit Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin Lymphomen erbrachten keinerlei Hinweise auf ein bestimmtes Verhalten der Selenwerte bei diesen Erkrankungen (20,21,23).

In allen untersuchten histologischen Gruppen und Erkrankungsstadien innerhalb des - relativ großen - Streubereichs, der auch bei gesunden Kontrollgruppen gefunden wurde.

Die allgemein niedrigeren Werte bei Patienten mit CLL liegen noch innerhalb der unteren Normwertgrenze.

Diese Ergebnisse beziehen sich nur auf ein kleines Patientenkollektiv, so daß die Möglichkeit besteht, bei umfangreicheren Untersuchungen davon abweichende Ergebnisse bzw. eindeutigeren Tendenzen zu Normabweichungen bei bestimmten Erkrankungen zu finden. Da bisher alle untersuchten lymphatischen Erkrankungen große Schwankungen innerhalb des Normbereichs aufwiesen, sind weitere Untersuchungen wahrscheinlich nur wenig erfolgversprechend.

3.5 Bestimmungen im Urin

3.5.1 Polyamine

Für die Funktion der Polyamine, die in allen Geweben des Körpers vorkommen, wird eine Stabilisierung der DNA-Struktur durch Assoziatbildung der sauren Phosphatgruppen mit den basischen Gruppen von Spermidin und Spermin angenommen. Die nicht-proteinogene Aminosäure Ornithin wird zum Diamin Putrescin decarboxyliert. Putrescin bildet die Vorstufe der Polyamine Spermidin und Spermin, die ihren Namen nach ihrem reichlichen Auftreten in Spermaflüssigkeit erhalten haben. Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen dem Zellwachstum und der intrazellulären Polyamin-Konzentration, die zu Beginn der Synthese-Phase am höchsten ist.

Polyamine werden normalerweise im 24-Stunden-Urin bestimmt. Messungen in Erythrozyten-Lysaten sind ebenfalls möglich, da diese den höchsten Gehalt an Polyaminen im Körper aufweisen. Im Serum ist wegen der großen Schwankungen und geringen gelösten Menge an Polyaminen die Bestimmung nicht sinnvoll.

Tabelle 19: Normwerte für Polyamine im Urin (97)

<u>Putrescin</u>	2,0 mcg / mg Kreatinin
<u>Spermidin</u>	1,6 mcg / mg Kreatinin

Tabelle 20: Normwerte für Polyamine in Erythrozyten (99)

<u>Spermidin</u>	15,06 $\pm$ nmol / 10^{10} Zellen
<u>Spermin</u>	8,79 $\pm$ nmol / 10^{10} Zellen

Erhöhte Werte finden sich bei Karzinomen, perniziöser Anämie,

rheumatoider Arthritis, Polymyositis, obstruktiven Lungen-
erkrankungen, akuten und chronischen Entzündungen, Psoriasis
und nach chirurgischen Eingriffen.

Die Polyamin-Bestimmung im Urin bei Non-Hodgkin Lymphom Pati-
enten ergab erhöhte Werte in den Erkrankungsstadien III und
IV. Noduläre Erkrankung war mit niedrigeren Putrescin- und
Spermidin-Werten, die größtenteils im Normbereich lagen, ver-
bunden, während für diffuse Erkrankung konstant erhöhte Werte
gefunden werden.

Im Gegensatz dazu konnte für Norbus Hodgkin nur ein Zusammen-
hang zwischen der B-Symptomatik und den Polyamin-Werten fest-
gestellt werden. Sowohl bezüglich der Erkrankungsausbreitung,
wie auch in allen histologischen Gruppierungen unterlagen die
Werte großen Schwankungen (97).

Die Untersuchung der Polyamin-Konzentrationen in Erythrozyten-
Lysaten von Patienten mit Norbus Hodgkin und Non-Hodgkin Lym-
phen ergab erhöhte Werte in den Stadien III und IV, in den
Stadien I und II und in Remission wurden stets Normwerte ge-
funden (99).

Die beiden angegebenen Untersuchungen beziehen sich auf rela-
tiv geringe Patientenzahlen und nur wenige Bestimmungen pro
Patient. Die Streuung der Werte ist groß, so daß in allen Er-
krankungsstadien Normwerte möglich sind.

Die Bestimmung in Erythrozyten-Lysaten ist ungenauer, gegen-
über der im 24-Stunden-Urin, da der Gehalt an Polyaminen in
Erythrozyten nur zwischen 70% und 90% des Serumgehaltes be-
trägt und somit von sich aus Schwankungen unterliegt, die mit
der Erkrankung nicht in direktem Zusammenhang stehen.

Die Messung im Sammelurin hingegen bietet die Möglichkeit, das
Verhalten der Polyamin-Konzentration über einen größeren Zeit-
raum hinweg, unabhängig von momentanen Einflüssen zu bestimmen.
Sie ist jedoch nur bei stationärem Aufenthalt des Patienten
verlässlich durchführbar.

Eine mögliche klinische Anwendung ist weniger die prognostische Aussage, die durch erhöhte Werte gegeben ist, als die Überwachung der Chemo- und Radiotherapie (36,70,84). Die Erhöhung der Putrescin-Werte im Urin geht mit gesteigertem Zellwachstum parallel, während erhöhte Spermidin-Werte ein Anzeichen für Zell-Lyse und somit für Ansprechen auf die angewendete Therapie sind.

Die Spezifität der Bestimmung ist insofern eingeschränkt, als die Erhöhung der Spermidin-Konzentration sowohl auf die Lyse von Tumorzellen, wie auch auf die Lyse von gesunden Zellen, die durch die Therapie geschädigt werden, zurückgeht. Bei Knochenmarksregeneration steigen sowohl die Putrescin- wie auch die Spermidin-Werte an, was bei der Beurteilung der Erkrankungsaktivität zu berücksichtigen ist.

Trotz dieser Einschränkungen bezüglich der Spezifität der Polyamine, könnte eine Verlaufskontrolle, speziell während der Therapie durchaus wertvolle Aussagen über das Verhalten bzw. Ansprechen auf die angewandte Therapie ergeben.

Die geringe Spezifität und die Beschränkung der Anwendbarkeit auf Non-Hodgkin Lymphome - bei Morbus Hodgkin konnte bisher kein verlässlicher Zusammenhang mit klinisch relevanten Aspekten, wie Krankheitsausbreitung, Zellart oder Aggressivität festgestellt werden, lediglich mit B-Symptomatik - sowie die aufwendige Bestimmungsmethode im 24-Stunden-Urin, machen diese Untersuchung vor allem für ambulante Patienten zu aufwendig. Bei stationären Patienten könnte die Bestimmung zur Bestätigung anderer Parameter von Nutzen sein.

3.5.2 Modifizierte Nucleoside

Transfer-RNA spielt eine wichtige Rolle bei der Proteinsynthese in allen Organismen. Wenn t-RNA in der Zelle synthetisiert wird, entsteht ein Polynucleotid aus den vier üblichen Nucleosiden - Adenin, Guanin, Cytosin und Uracil. Das Polynucleotid dient als Substrat für viele verschiedene t-RNA-modifizierende Enzyme, die die gewöhnlichen Polynucleotide, z.B. durch Ersetzen eines Wasserstoff-Atoms durch eine Methyl-Gruppe oder eines Sauerstoff-Atoms durch ein Schwefel-Atom, verändern. Mehr als fünfzig verschiedene modifizierte Nucleoside wurden bisher charakterisiert.

Triphosphate von modifizierten Nucleosiden können nicht durch DNA-abhängige RNA-Polymerasen inkorporiert werden. Während gewöhnliche Nucleoside wiederverwertet werden können, ist ein derartiges Recycling bei modifizierten Nucleosiden nicht möglich, sie werden bei höheren Organismen im Urin ausgeschieden. Es wird angenommen, daß die Konzentration von modifizierten Nucleosiden im Urin ein Maß für den Metabolismus des T-RNA Moleküls in der Zelle darstellt.

Da das Verhalten der verschiedenen Nucleoside gleichsinnig ist, genügt es, den Wert für nur eine Art zu bestimmen. Der Normwert für Pseudouridin beträgt 23,5 nmol/mcmol Kreatinin (80).

Das Verhalten der modifizierten Nucleoside bei malignen Lymphomen ist bisher noch kaum untersucht worden. In einer Untersuchung bei Morbus Hodgkin, histiozytischen und lymphozytischen Lymphomen konnte kein Unterschied in diesen histologischen Gruppierungen beim Vergleich der Konzentrationen der modifizierten Nucleoside im Urin festgestellt werden (80). Im Mittelwert steigen die Konzentrationen der modifizierten Nucleoside mit zunehmender Erkrankungsausbreitung zwar an, es finden

sich jedoch selbst im Stadium IV, trotz aktiver Erkrankung mit Ausbreitungstendenz, bei manchen Patienten Normwerte. Andererseits wurde bei gutem Ansprechen auf Therapie und im Remissionszustand meist ein Abfall auf Normwerte beobachtet. Ein Anstieg der Werte ging in einigen Fällen einem Rückfall um drei Monate voraus. Hierbei handelt es sich um Beobachtungen an nur wenigen Patienten, die in einer weiteren Untersuchung des gleichen Verfassers (81), jedoch nicht vollständig bestätigt werden konnten. Prognostische Aussagen können mit Hilfe dieser Bestimmung sicher nicht gemacht werden, da Patienten, die während des Untersuchungszeitraumes verstarben, sich von denen ohne Anzeichen einer progredienten Erkrankung hinsichtlich der Pseudouridin-Ausscheidung nicht unterscheiden. Ein geringer Zusammenhang mit dem histologischen Befund scheint jedoch zu bestehen, da bei histiozytischen Lymphomen in 50% der Fälle, bei lymphozytischen Lymphomen und bei Morbus Hodgkin dagegen nur in 33% bzw. 13% der Fälle erhöhte Werte festgestellt werden konnten.

Im Tierexperiment wurde festgestellt, daß die Pseudouridin-Menge, die bei Tumor-Erkrankungen ausgeschieden wird, aufgrund der Menge nicht von den Tumorzellen alleine stammen kann (95). Es muß sich deshalb hier um einen veränderten Metabolismus auch von anderen Zellen des Körpers handeln, woraus sich eine geringe Spezifität dieses Markers ergibt. Eine Anwendungsmöglichkeit als Verlaufparameter ist für diesen Marker nach den bisherigen Ergebnissen nicht vertretbar.

3.6.1 Bewertungskriterien für die Laborparameter aus der Literatur

Die beschriebenen Laborparameter, die in den letzten Jahren in wissenschaftlichen Veröffentlichungen im Zusammenhang mit malignen Lymphomen untersucht wurden, sind nach folgenden Kriterien beurteilt worden:

Tabelle 21: Bewertungskriterien

1. Möglichst große Anzahl von Patienten und Kontrollgruppen
2. Möglichst geringe Variationsbreite der Werte, vor allem in der gesunden Kontrollgruppe
3. Geringe Überschneidung der pathologischen Werte mit Normwerten
4. Anzahl der Bestimmungen pro Patient und Zeitraum der Überwachung des Krankheitsverlaufes
5. Korrelation der gefundenen Werte mit dem jeweiligen Erkrankungsstadium
6. Korrelation mit dem histologischen Befund und Differenzierungsgrad der Zellen
7. Aufwendigkeit der Bestimmung im Vergleich zu der sich ergebenden klinischen Aussage
8. Reproduzierbarkeit der Bestimmung
9. Übereinstimmung der Ergebnisse in der Literatur
10. Möglichkeit zur Verwendung als Verlaufsparemeter

Die untersuchten Laborparameter lassen sich in fünf Gruppen einteilen.

Tabelle 22: Einteilung der Laborparameter

1. Zell-Enzyme
2. Serum-Enzyme
3. Serum Proteine
4. Metalle
5. Bestimmungen im Urin

3.6.2 Gesamtübersicht der besprochenen Laborparameter und Bewertungskriterien

Tabelle 23: Zell-Enzyme

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
TDT	+++	++	++	+++	++	+++	+++	+++	+++	++
TK	+	o	o	+	++	++	+	++	+	+
ADA	++	+	o	+	++	+	+	++	++	o
PNP	+	+	+	+	+	++	+	++	++	o
5'N	+	+	+	+	+	o	+	++	+	o
CTP	+	+	+	+	+	o	+	+	+	o

Tabelle 24: Serum-Enzyme

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
LDH	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
AP	++	+	+	+	+	+	+	+++	++	+
SP	+	+	+	+	+	++	+	+++	+	o
FucTr	+	++	+	+	++	+	+	++	+	+

Tabelle 25: Serum-Proteine

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
PrmP	++	+	+	++	++	o	+	+++	++	+
β -2-M	+++	+++	++	++	+++	+++	++	+++	+++	+++
Ferri	+	o	o	+	+	+	+	+++	+	+
CEA	+	++	+	+	o	o	+	+++	+	o
Ig	+++	o	o	++	+	+	+	++	+	+
ZIK	++	+	+	++	+	+	+	++	+	+

Tabelle 26: Metalle

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Kupfer	+++	+	+	+++	+++	+	+++	+++	++	+++
Selen	+	+	o	o	+	+	+	++	+	o

Tabelle 27: Bestimmungen im Urin

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Polyam	++	++	++	++	++	+	++	+++	+++	++
m.Nucl	+	+	++	+	o	o	++	+	+	o

Bewertungsschlüssel zu den Tabellen 23 - 27:

Eignung als Verlaufsparemeter

o = nicht; + = bedingt;

++ = gut; +++ = sehr gut;

Erläuterungen siehe Kap. 3.6.1

Abkürzungen siehe Seite 1

3.6.3 Laborparameter mit klinischer Relevanz

Aus einer Übersicht der Literatur ergeben sich fünf Laborparameter, denen bei den nodalen Lymphomen klinische Relevanz zukommt.

Auf Grund der Bewertungskriterien ergab sich:

Tabelle 28: Klinisch relevante Parameter bei malignen Lymphomen
(aus Tab. 23-27)

1. Terminale Deoxynucleotidyl Transferase
2. Laktat Dehydrogenase
3. β -2-Mikroglobulin
4. Kupfer
5. Polyamine

3.6.4 Fehlerquellen bei der Anwendung der gefundenen Parameter

Fast alle untersuchten Parameter, die hier beschrieben wurden, sind bereits bei einer großen Anzahl von Patienten, mit unterschiedlichen malignen und nicht-malignen Erkrankungen und bei Kontrollgruppen untersucht worden. Es ergeben sich jedoch häufig Unterschiede in den Ergebnissen und somit auch in den Schlußfolgerungen der einzelnen Autoren.

Die Bestimmung der Zellenzyme ist heute durch die verschiedenen Enzym Assay Methoden zwar bereits relativ einfach und reproduzierbar, wie die vergleichbaren Angaben der Normwerte bei den verschiedenen Untersuchern zeigen. Die Assays erlauben aber nur eine Beurteilung der Enzymaktivität in quantitativer Hinsicht. Ungeklärt bleibt nach wie vor, ob die Enzym-Abnormitäten

eine metabolische Konsequenz oder einen neoplastischen Prozess darstellen.

Ein weiterer Nachteil ist, daß eine sehr große Anzahl homogener Zellen notwendig ist, um eine Bestimmung durchzuführen. Die Werte der einzelnen Erkrankungen liegen oft sehr nahe beieinander und eine, auch nur geringe, Kontamination mit anderen Blutzellen macht die Interpretierbarkeit der Ergebnisse bereits unmöglich.

Die Verwendung von Zell-Enzymen zur Unterscheidung von Subgruppen maligner lymphatischer Erkrankungen ist derzeit nur in Kombination mit immunologischen Markern sinnvoll, könnte aber in Zweifelsfällen eine wertvolle Hilfe darstellen.

Die Bestimmung der anderen Laborparameter, die zur Verlaufskontrolle bei malignen Lymphomen in Frage kommen, ist dagegen wesentlich einfacher und gehört, wie z.B. die LDH-Aktivitätsbestimmung, bereits zur Routinediagnostik bei anderen Erkrankungen.

Ein wesentlicher Nachteil ist die geringe Lymphom-Spezifität und die große Anzahl relativ häufiger Erkrankungen, wie akute und chronische Entzündungen, die die Werte gleichartig beeinflussen. Erhöhte Werte sind nur dann als verlässliche Indikatoren zu sehen, wenn es möglich ist, alle übrigen Ursachen für eine Werterhöhung vorher weitgehend auszuschließen, bzw. zu entdecken. Normwerte dürfen nur als Hinweis für eine Remission gelten, können jedoch mit letzter Sicherheit nicht das Verschwinden aller Krankheitsherde beweisen.

In fast allen Untersuchungen wurden immer wieder Fälle beschrieben, bei denen selbst in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien mit großer Tumormasse Normwerte gefunden wurden. Dieses Phänomen konnte bisher nicht geklärt werden, es ist jedoch ein Hinweis darauf, daß die teilweise invasiven Verfahren zur Tumorerüberwachung nicht durch einfachere, für den Patienten weniger belastende Untersuchungen ersetzt werden können.

Das Verhalten von Laborparametern wurde bisher fast ausschließlich an häufigeren und meist schnell progredient verlaufenden, wenig reifzelligen Lymphomen und vor allem bei Morbus Hodgkin untersucht.

Die reifzelligen T-Zell Lymphome mit kutaner Manifestation, wie es z.B. Mycosis fungoides oder das Sézary-Syndrom darstellen, sind bisher nur in Einzelfällen beschrieben worden (12,24,34,65), da ihre geringe Häufigkeit repräsentative Studien kaum zuläßt und vor allem auch ihr meist nur sehr langsam progredienter Verlauf große Veränderungen im biochemischen Bereich nur auf längere Sicht erwarten läßt.

In wie weit die meist an lymphoblastischen Lymphomen und bei Morbus Hodgkin untersuchten Verlaufsparameter auch bei T-Zell Lymphomen, vor allem wenn die Manifestation auf die Haut beschränkt ist, wodurch die Blutwerte eventuell nicht beeinflußt werden, eine Aussage über das Verhalten dieser Erkrankung zulassen, konnte anhand der Literatur nicht geklärt werden. Die eigenen Untersuchungen ergaben, daß die Bestimmung der Kupfer-Konzentration im Serum von Patienten mit Mycosis fungoides keine Schlußfolgerungen bezüglich des Krankheitsverlaufes zuläßt. Gleichfalls ist die Bestimmung von β -2-Mikroglobulin und Laktat Dehydrogenase bei Mycosis fungoides, zumindest in den Stadien IA, IB und IIB ohne klinische Relevanz. Es ergaben sich jedoch Hinweise, daß bei generalisierten Erkrankungen, wie T-CLL, Sézary-Syndrom und zentrozytisch-zentroblastischem Lymphom eine Verlaufsbeobachtung mit diesen Laborparametern möglich sein kann, falls weitere Untersuchungen zu einem größeren Patientengut diese Tendenz bestätigen.

Die wichtigsten Parameter zur Festlegung der therapeutischen Verfahren bei malignen Lymphomen sind eine exakte histopathologische Klassifikation, verbunden mit einer genauen Stadienklassifikation. Da jedoch eine kurzfristige Wiederholung vieler invasiver Untersuchungen nicht möglich ist und manchmal auch keine eindeutigen Befunde erzielt werden können, soll hier versucht werden, auf laborchemischem Wege weitere Verlaufsparemeter für maligne Lymphome zu finden.

Es wurden zwanzig verschiedene Laborparameter, die in den letzten Jahren in der Literatur im Zusammenhang mit malignen Lymphomen mitgeteilt wurden, im Hinblick auf ihre praktische Anwendbarkeit und klinisch-prognostische Relevanz bei malignen Lymphomen analysiert.

Es handelt sich um folgende Gruppen von Parametern:

1. Zell-Enzyme
2. Serum-Enzyme
3. Serum-Proteine
4. Metalle
5. Bestimmungen im Urin

Aufgrund von Bewertungskriterien (Anzahl der untersuchten Patienten; möglichst geringe Variationsbreite der Werte; Korrelation der Werte mit dem Ausbreitungsstadium der Erkrankung und dem histologischen Befund; Reproduzierbarkeit der Bestimmung u.a.), ergab sich innerhalb jeder der oben genannten Gruppen ein Parameter, der für die klinische Anwendung nützlich sein kann:

1. Terminale Deoxynucleotidyl Transferase
2. Laktat Dehydrogenase
3. β -2-Mikroglobulin
4. Kupfer
5. Polyamine

Die Terminale Deoxynucleotidyl Transferase hat gegenüber den anderen, hier beschriebenen Zell-Enzymen den Vorteil, daß sie sowohl durch ein Enzym Assay Verfahren quantitativ, wie auch direkt in der einzelnen Zelle durch Immunfluoreszenz nachgewiesen werden kann. Durch diese Methode ist die Gewinnung von Untersuchungsmaterial wesentlich vereinfacht, da nicht mehr große Mengen von homogenen Zellen zum Nachweis des Enzyms notwendig sind. Ansteigende Werte werden mit zunehmender Dedifferenzierung der Zellen gefunden.

Die Laktat Dehydrogenase bietet als Stoffwechsel-Enzym des Glucoseabbaus die Möglichkeit, den Energieverbrauch und damit die Aktivität der Zellen und die Tumormasse zu beurteilen.

β -2-Mikroglobulin ist als ein Teil des Histokompatibilitäts-Antigens an der Oberfläche der Zellen zu finden und wird laufend ins Blut abgegeben. Die Werte korrelieren mit der Tumormasse, sowie mit dem Differenzierungsgrad der Zellen.

Kupfer wird beim Zellwachstum benötigt. Eine Erklärung für den Pathomechanismus erhöhter Werte bei aggressivem Erkrankungsverlauf konnte bisher noch nicht gefunden werden.

Die Polyamine, die intrazellulär, direkt an der DNA gelegen sind, könnten zur Therapiekontrolle verwendet werden. Bei Zell-Lyse kann vermehrt Spermidin nachgewiesen werden, während Putrescin - die Vorstufe - bei aggressiver Zellvermehrung in größeren Mengen gefunden wird. Ein Nachteil für diese Bestimmung ergibt sich aus der Tatsache, daß Polyamine nur im 24-Stunden Urin verläßlich bestimmt werden können. Diese Untersuchung bleibt deshalb der stationären Behandlung in der Klinik vorbehalten.

Veröffentlichungen über umfangreichere Untersuchungen von Laborparametern, speziell bei kutanen T-Zell Lymphomen, liegen bisher noch nicht vor. Da sich jedoch das Wesen der Erkrankung - die maligne Proliferation der lymphatischen Zellen -

von den bisher durchgeführten Untersuchungen nicht unterscheidet, konnte davon ausgegangen werden, daß die Veränderungen im biochemisch nachweisbaren Bereich bei kutanen T-Zell Lymphomen, denen der anderen Lokalisationen entsprechen.

Eigene Untersuchungen an 18 Patienten mit Mycosis fungoides in den Stadien IA, IB und II, d.h. ohne extrakutanen Befall, ergaben keine Hinweise auf eine Korrelation des Erkrankungsstadiums oder der Ausbreitungstendenz mit erhöhten Werten von Kupfer, LDH oder β -2-Mikroglobulin.

Bei generalisierten Erkrankungen, wie Sézary-Syndrom, zentrozytisch-zentroblastischem Lymphom und T-CLL konnten jeweils gleichzeitig erhöhte LDH und β -2-Mikroglobulin Werte, beim Sézary-Syndrom zusätzlich ein stark erhöhter Kupfer Wert festgestellt werden. Da es sich bei diesen Erkrankungsentitäten jedoch nur um jeweils einen untersuchten Patienten handelt, kann hieraus noch keine endgültige Aussage über die Verlässlichkeit dieser Parameter gemacht werden, hierfür sind weitere Untersuchungen an einem größeren Patientengut erforderlich.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Aisenberg A.C., Marshall M. Kaplan, Sidney V. Rieder
John M. Goldman (1970)
Serum alkaline phosphatase at the onset of Hodgkin's
disease
Cancer 26: 318 - 326
2. Amlot P.L., B. Fussel, J.M. Slaney, B.D. Williams
(1978)
Correlations between immune complexes and prognostic
factors in Hodgkin's disease
Clin. exp. Immunol. 31: 166 - 175
3. Amlot P.L., J.M. Slaney, B.D. Williams (1976)
Circulating immune complexes and symptoms in Hodgkin's
disease
Lancet 1: 449 - 451
4. Amlot P.L., L.A. Green (1978)
Atopy and immunoglobulin E concentrations in Hodgkin's
disease and other lymphomas
Brit. med. J. 1: 327 - 329
5. Amlot P.L., M. Adinolfi (1979)
Serum β -2-Microglobulin and its prognostic value in
lymphomas
Europ. J. Cancer 15: 791 - 796
6. Andersson H., J.H. Scarffe, R. Swindell, D. Crorother
(1983)
Serum β -2-Microglobulin in patients with Non-Hodgkin's
lymphoma
Europ. J. Cancer Clin. Oncol. 19: 327 - 331

7. Bartos H.R., Lowinger (1968)
Serum mucoids in lymphoma
JAMA 204: 12
8. Belliveau R.E., P.H. Wiernik, B. Arthur (1974)
Liver enzymes and pathology in Hodgkin's disease
Cancer 34: 300 - 305
9. Bernier G.M., R.J. Cohen, M.E. Conrad (1968)
Microglobulinaemia in renal failure
Nature (London) 218: 598
10. Bernier G.M., M.E. Conrad (1969)
Catabolism of human β -2-Microglobulin by the rat kidney
Amer. J. Physiol. 217: 1359
11. Blatt J., G.H. Reaman, N. Levin, D.G. Poplack (1980)
Purine nucleoside phosphorylase activity in acute
lymphoblastic leukemia
Blood 56: No. 3
12. Blatt J., G.H. Reaman, D.G. Poplack (1980)
Biochemical markers in lymphoid malignancy
N. Engl. J. Med. 303: 918 - 922
13. Bollum F.J. (1979)
Terminal deoxynucleotidyl transferase as a hemato-
poietic cell marker
Blood 54: 1203 - 1215
14. Borgers M., H. Verhaegen, M. De Brabander, J. De Cree
W. Decock, F. Thone, G. Geuens (1978)
Purine nucleoside phosphorylase in chronic lymphocytic
leukemia
Blood 52: 886 - 895

15. Borghers M., H. Verhaegen, M. De Brabander, F. Thone
J. Van Reempts, G. Geuens (1977)
Purine nucleoside phosphorylase, a possible histo-
chemical marker for T-Cells in man
J. Immunol. Methods 16: 101 - 110
16. Bradstock K.F., G. Janossy, A.V. Hoffbrand, K. Ganesha-
guru, P. Llewellyn, H.G. Prentice, F.J. Bollum (1981)
Immunfluorescent and biochemical studies of terminal
deoxynucleotidyl transferase in treated acute leukemia
Brit. J. Haematol. 47: 121 - 131
17. Braun-Falco O., G. Burg (1983)
Maligne Lymphome der Haut
Internist 24: 306 - 320
18. Broder S., R.L. Edelson, M.L. Lutzner (1976)
Sézary-Syndrome a malignant proliferation of helper T-cells
J. Clin. Invest. 58: 1297 - 1306
19. Broder S., T. Uchiyama, T.A. Waldmann (1979)
Current concepts in immunology of T-cell neoplasmas
Cancer Treat. Rep. 63: 607 - 612
20. Broghamer W.L., Kenneth D., P. McConnel, M. Grimaldi
A.J. Blotcky (1978)
Serum selenium and reticuloendothelial tumors
Cancer 41: 1462 - 1466
21. Broghamer W.L., D. Kenneth, P. McConnel, A.J. Blotcky
(1976)
Relationship between serum selenium levels and patients
with carcinoma
Cancer 37: 1384 - 1388

22. Bunn P.A., S.J. Lamberg (1979)
Report of the committee on staging and classification
of cutaneous T-cell lymphomas
Cancer Treat. Rep. 63: 725 - 728
23. Calautti P., G. Moschini, B.M. Stievano, L. Tomio,
F. Calzavara, G. Perona (1980)
Serum selenium levels in malignant lymphoproliferative
diseases
Scand. J. Haematol. 24: 64 - 66
24. Catovsky D., S. Pittman, M. O'Brien, M. Cherchi,
C. Costello, R. Foa, V. Hoffbrand, G. Janossy,
K. Ganeshaguru, M. Greaves (1979)
Multiparameter studies in lymphoid leukemias
Am. J. Clin. Path. 72 No.4: 736 - 745
25. Catovsky D., M.F. Greaves, C. Pain, M. Cherchi, G. Janossy
H.E.M. Kay (1978)
Acid-phosphatase reaction in acute lymphoblastic leukemia
Lancet: 749 - 751
26. Child J.A., B. Spati, S. Illingworth, D. Barnard,
S. Corbett, A.V. Simmons, J. Stone, T.S. Worthy,
E.H. Cooper (1980)
Serum β -2-Microglobulin and C-reactive protein in
monitoring of lymphomas
Cancer 45: 318 - 326
27. Child J.A., E.H. Cooper, S. Illingworth, T. Worthy (1978)
Biochemical markers in Hodgkin's disease and Non-Hodgkin's
lymphoma
Rec. Results Cancer Res.: 180 - 189

28. Child J., B.Roberts, S. Illingworth, E. Cooper (1977)
Acute phase reactant proteins in chronic leukemia
Biomedicine 27: 188 - 190
29. Coleman M.S., M.F. Greenwood, J.J. Hutton, E.J. Bollum
B. Lampkin, P. Holland (1976)
Serial observations of terminal deoxynucleotidyl transferase activity and lymphoblast surface markers in acute lymphoblastic leukemia
Cancer Res. 36: 120 - 127
30. Cooper E., J. Child (1981)
Serum β -2-Microglobulin in the assessment of lymphoid neoplasia: A review
Tumor Diagnostik 2: 167 - 170
31. Corte G., M. Ferrarini, P. Tonda, A. Bargellesi (1977)
Increased serum Ig D concentrations in patients with Hodgkin's disease
Clin. exp. Immunol. 28: 359 - 362
32. Cunningham B., J. Wang, J. Berggard, A. Peterson (1973)
The complete amino-acid sequence of β -2-Microglobulin
Biochemistry 12: 4811
33. Deeble J.J., D.M. Goldberg (1980)
Assessment of biochemical test for bone and liver involvement in malignant lymphoma patients
Cancer 45 No.6: 1451 - 1457
34. Donlon J.A., E.S. Jaffe, R.C. Breylan (1977)
Terminal deoxynucleotidyl transferase activity in malignant lymphomas
N. Engl. J. Med. 297: 461 - 464

35. Dörner M., U. Abel. D. Fritze., H.G. Manke (1983)
Serum ferritin in relation to the course of Hodgkin's disease
Cancer 52: 2308 - 2312
36. Durie B.G.M., S.E. Salmon, D.H. Russel (1977)
Polyamins as markers of response and disease activity in cancer chemotherapy
Cancer Res. 37: 214 - 221
37. Ellims P.H., M.B. Van der Weyden, G. Medley (1981)
Thymidine kinase isoenzymes in human malignant lymphoma
Cancer Res. 41: 691 - 695
38. Ellims P.H., G. Medley, M.B. Van der Weyden (1981)
Prognostic relevance of thymidine kinase isoenzymes in adult Non-Hodgkin's lymphoma
Blood 58 No.5: 926 - 930
39. Ellims P.H. (1981)
Short communication: Thymidine kinase isoenzymes in chronic lymphocytic leukemia
Brit. J. Haematol. 49: 479 - 481
40. Ellims P.H., T. Eng Gan, G. Medley (1983)
Cytidine triphosphate synthetase activity in lympho-proliferative disorders
Cancer Res. 43: 1432 - 1435
41. Euler H.H., R. Beress, J. Moldenhauer, H. Löffler (1983)
Precipitable immune complexes in Hodgkin's disease
Int. J. Cancer 32: 437 - 441

42. Euler H.H., H. Löffler
Precipitable immune complexes in sera from patients
with malignant lymphomas
Abstracts P 14 - Second Int. Conf. on malignant lymphoma,
Lugano
43. Fasolag., R. Fanin, F. Gherlinzoni, P. Galieni, P. Mazza
D. Taruscio, G. Frezze, S. Pileri, M Baccaroni (1984)
Serum LDH concentration in Non-Hodgkin's lymphomas
Acta haemat. 72: 231 - 238
44. Fateh-Mogadam A., W. Mantel, P. Sandel, K. Stetten (1978)
Radiologische Bestimmung von β -2-Mikroglobulin bei
monoklonalen Gammopathien
Dtsch. Med. Wschr. 43: 1703 - 1706
45. Ferraris A.M., P. Giuntini, G.H. Gaetani (1979)
Serum lactic dehydrogenase as a prognostic tool for
Non-Hodgkin's lymphomas
Blood 54 No.4: 928 - 932
46. Grever M.R., M.S. Coleman, S.B. Balcerzak (1983)
Adenosine deaminase and terminal deoxynucleotidyl trans-
ferase: Biochemical markers in the mangement of chronic
myelogenous leukemia
Cancer Res. 43: 1442 - 1445
47. Grouls V. (1983)
Die Haarzellenleukämie
Dtsch. Ärzteblatt 47: 25 - 32
48. Gutensohn W., E. Thiel, B. Emmerich (1983)
Evaluation of 5'-Nucleotidase as a biochemical marker in
leukemias and lymphomas
Klin. Wochenschr. 61: 57 - 62

49. Habeshaw J.A., P.F. Catley, A.G. Stansfield, K. Ganesha-
guru, A.V. Hoffbrand (1979)
Terminal deoxynucleotidyl transferase activity in lymphoma
Brit. J. Cancer 39: 566 - 569
50. Hagberg H., A. Killander, B. Simonsson (1983)
Serum β -2-Microglobulin in malignant lymphoma
Cancer 51 No.12: 2220 - 2225
51. Hagberg H., A. Siegbahn (1983)
Prognostic value of serum lactic dehydrogenase in Non-
Hodgkin's lymphoma
Scand. J. Haematol. 31: 49 - 56
52. Hancock B., K. May, L. Bruce, J. Dunsmore, A. Clark (1980)
Haematological and immunological markers in malignant
lymphomas
Tumor Diagnostic 3: 140 - 144
53. Heier H.E., J. Landaas, P.F. Marton (1979)
Circulating immune complexes and prognosis in human
malignant lymphoma, a prognostic study
Int. J. Cancer 23: 292 - 298
54. Hrgovcic M., C.F. Tessmer, F.B. Thomas, J.F. Gamble,
C.C. Shullenberger (1973)
Serum copper observations in patients with malignant
lymphoma
Cancer 32: 1512 - 1524
55. Hutton J., M. Coleman, T. Keneklis, F. Bollum (1979)
Terminal deoxynucleotidyl transferase as a tumor cell
marker in leukemia and lymphoma: Results from 1000
patients
Advances in Medical Oncology Research and Education 4

56. Hutton J.J., S. Coleman (1976)
Terminal deoxynucleotidyl transferase measurements
in the differential diagnosis of adult leukemia
Brit. J. Haematol. 34: 447 - 456
57. Jacobs A., A. Slater, J.A. Whittaker, G. Canellos,
P.H. Wiernik (1976)
Serum ferritin concentration in untreated Hodgkin's
disease
Brit. J. Cancer 34: 162 - 166
58. Janossy G., A.V. Hoffbrand, M.F. Greaves, K. Ganesha-
guru, C. Pain (1980)
Terminal transferase enzyme assay and immunological
membrane markers in the diagnosis of leukemia: a multi-
parameter analysis of 300 cases
Brit. J. Haematol. 44: 221 - 234
59. Jones P.A., F.M. Miller, M. Worwood, A. Jacobs (1973)
Ferritinaemia in leukemia and Hodgkin's disease
Brit. J. Cancer 27: 212 - 217
60. Kansu E., S.P. Hauptmann (1979)
Suppressor cell population in Sézary-Syndrome
Clin. Immunol. Immunopathol. 12: 341 - 350
61. Khilanani P., Ta-Hsu Chou, V. Ratanatharathorn, D. Kessel
(1978)
Evaluation of two plasma fucosyltransferases as marker
enzymes in Non-Hodgkin's lymphoma
Cancer 41: 701 - 705

62. Koya M., T. Kanoh, H. Sawada, H. Nehino, K. Neda (1981)
Adenosine deaminase and ecto-5'-nucleotidase activities
in various leukemias with special reference to blast
crisis: Significance of ecto-5'-nucleotidase in lymphoid
blast crisis of chronic myeloid leukemia
Blood 58 No.6: 1107 - 1111
63. Kövary P.M., L. Slater, E. Macher; H. Niedorf, E. Grund-
mann, O. Lukitsch, J. Herzberg (1981)
Monoclonal gammopathies in Sézary-Syndrome: A report of
four new cases and a review of the literature
Cancer 48: 788 - 792
64. Kramers M., D. Catovsky, R. Foa, M. Cherchi, D. Galton
(1976)
5'-nucleotidase activity in leukemic lymphocytes
Biomedicine 25: 363- 365
65. Kung P.C., J.C. Long, R.L. Ratliff, T.A. Harrison,
D. Baltimore (1978)
Terminal deoxynucleotidyl transferase in the diagnosis
of leukemia and malignant lymphoma
Am. J. Med. 54: 788 -794
66. Ludwig H., R. Kuzmits, H. Pietschmann, M. Müller (1979)
Enzymes of the purine interconversion system in chronic
lymphatic leukemia: Decreased purine nucleoside phos-
phorylase and adenosine deaminase activity
Blut 39: 309 - 315
67. Lüthgens M., G. Schlegel (1978)
Ig E bei aktiven und inaktiven Tumoren
Diagnostik 11: 7 - 10

68. McGaffrey R., A. Lillequist, S. Sallan, E. Cohen,
M. Osband (1981)
Clinical utility of leukemia cell terminal transferase
measurements
Cancer Res. 41: 4814 - 4820

69. Meier J., M.S. Coleman, J.J. Hutton (1976)
Adenosine deaminase activity in peripheral blood cells
of patients with haematological malignancies
Brit. J. Cancer 33: 312 - 319

70. Milano G., M. Schneider, J.P. Cassuto, E. Viguir,
P. Pastorini, M. Namer, P. Connbon, C. Lalanne (1980)
Polyamines: Comments on clinical utility in cancer.
A review.
Tumor Diagnostic 3: 121 - 125

71. Mondorf W., M. Kollmar (1969)
Das quantitative Verhalten von Ig G, Ig A und Ig M, sowie
des Transferrins, Coeruloplasmins, alpha-1-Antitrypsins
und des beta-1-A-Globulins bei Normalpersonen im Verlauf
von 5 Monaten.
Klin. Wschr. 47 No.19: 1055 - 1056

72. Mortazawi S.H., A. Bani-Hashemi, M. Mozafari, A. Raffi
(1972)
Value of serum copper measurement in lymphomas and several
other malignancies
Cancer 29: 1193 - 1198

73. Nanba K., E. Jaffe, R. Braylan, E. Soban, C. Berard (1977)
Alkaline phosphatase-positive malignant lymphoma
A.J.C.P.: 535 - 542

74. Parry D.H., M. Worwood, A. Jacobs (1975)
Serum ferritin in acute leukemia at presentation and during remission
Brit. Med. J. 1: 245 - 247
75. Poplack D.G., J. Blatt, G. Reaman (1981)
Purine pathway enzyme abnormalities in acute lymphoblastic leukemia
Cancer Res. 41: 4824 - 4832
76. Quagliata F., D. Faig, M. Conklyn, R. Silber (1974)
Studies on the lymphocyte 5'-nucleotidase in chronic lymphocytic leukemia, infectious mononucleosis, normal subpopulations and phytohemagglutinin-stimulated cells
Cancer Res. 34: 3197 - 3202
77. Rabinowitz Y., A.A. Dietz (1967)
Malic and lactic dehydrogenase isoenzymes of normal and leukemic leukocytes separated on glass bead columns
Blood 29 No.2: 182 - 195
78. Rambotti D., S. Davis (1981)
Lactic dehydrogenase in normal and leukemia lymphocyte subpopulations: Evidence for the presence of abnormal T-cells and B-cells in chronic lymphocytic leukemia
Blood 57 No.2: 324 - 327
79. Ramot B., F. Brok-Simoni, N. Barnea, F. Holtzmann (1977)
Adenosine deaminase activity in lymphocytes of normal individuals and patients with chronic lymphatic leukemia
Brit. J. Haematol. 36: 67- 70

80. Rasmuson T., G. Björk, L. Damber, S. Holm, L. Jacobsson
A. Jeppson, B. Littbrand, T. Stigbrand, G. Westmann
(1983)
Evaluation of carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, placental alkaline phosphatase and modified nucleosides as biological markers in malignant lymphomas
Rec. Results Cancer Res. 84: 331 - 343
81. Rasmuson T., G.R. Björk (1983)
Pseudouridine: A modified nucleoside as biological marker in malignant lymphomas
Cancer Detect. Prevent. 6: 293 - 296
82. Ravnskov U., Johansson H.G. (1972)
Extraction of β -2-Mikroglobulin
Scan. J. Clin. Invest. 30: 71
83. Reaman G.H., N. Levin, A. Muchmore, B.J. Holiman, D.G. Poplack (1979)
Diminished lymphoblast 5'-nucleotidase activity in acute lymphoblastic leukemia with T-cell characteristics
New Eng. J. Med. 300: 1374 - 1377
84. Russel D.H., B.G.M. Durie, S.E. Salmon (1975)
Polyamines as predictors of success and failure in cancer chemotherapy
Lancet: 797 - 800
85. Shah Ha, L.M. Lewkow, U. Khilanani (1983)
Correlation of hypercupremia with other acute phase reactants in malignant lymphoma
Cancer 51: 851 - 854

86. Shah Ha, U. Khilani, C.R. Bishop (1980)
Serum copper levels in Non-Hodgkin's lymphoma
Cancer 45 No.8: 2156 - 2159

87. Smyth J.F., D.G. Poplack, B.J. Holiman, B. Leventhal
G. Yarbo (1976)
Correlation of adenosine deaminase activity with cell
surface markers in acute lymphoblastic leukemia
J. Clin. Invest. 57: 710 - 712

88. Sodomann C.P., H. Schmidt, K. Havemann (1979)
Zirkulierende Immunkomplexe bei Patienten mit malignen
Lymphomen
Blut 38: 435 - 446

89. Steidle C., A. Fateh-Mogadam, R. Lamerz, D. Hahn,
H. Ehrhart (1976)
Immunglobuline G, A, M und E bei Lymphogranulomatose
Münch. med. Wschr. 118 No. 16

90. Späti B., J.A. Child, S. Kerrnash, E. Cooper (1980)
Behaviour of serum β -2-microglobulin and acute phase
reactant proteins in chronic lymphocytic leukemia
Acta haemat. 64: 79 - 86

91. Schlegel G., M. Lütgens (1980)
Klinische Bedeutung der tumorassoziierten Immunglobuline,
dargestellt am Beispiel des Immunglobulins E
Tumor Diagn. 1: 24 - 30

92. Schmidt D., H.J. Radzun, E.W. Schwarze, H. Stein
M.R. Parwaresh (1980)
Activity and isoenzymes of acid phosphatase in human
B-cell lymphomas of low grade malignancy
Cancer 46: 2676 - 2687

93. Schneider R.J., K. Seibert, S. Passe, C. Little,
T. Gee, S. Burton, J. Lee, V. Mike, C. Young (1980)
Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase
in malignant lymphoma
Cancer 46: 139 - 143
94. Tessmer C.F., M. Hrogvcic, J. Wilbur (1973)
Serum copper in Hodgkin's disease in children
Cancer 31: 303 - 315
95. Thomale J., G. Nass (1982)
Elevated urinary excretion of RNA catabolites as an
early signal of tumor development in mice
Cancer Lett. 15: 149 - 159
96. Thorling E.B., K. Thorling (1976)
The clinical usefulness of serum copper determinations
in Hodgkin's disease
Cancer 38: 225 - 231
97. Thyss A., G. Milano, C. Caldani, G. Lesbats, M. Schneider
C.M. Lalanne (1982)
Polyamines as biological markers in malignant lymphomas
Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 18 No.7: 611 - 616
98. Tune R., R. Silber, F. Quagliata, M. Conklyn, J. Gottesman
R. Hirschhorn (1976)
Adenosine deaminase activity in chronic lymphocytic
leukemia
J. Clin. Invest. 57: 756 - 776
99. Uehara N., K. Kita, S. Shirakawa, H. Uchino (1980)
Elevated polyamine content in erythrocytes of malignant
lymphoma patients
Gann 71: 393 - 397

100. Van der Weyden M.B., P.H. Ellims, T.Eng Gan (1983)
Enzymic markers in lymphoproliferative disorders
AM. J. Haem. 14: 301 - 311

101. Vezzoni M., R. Lucchini, R. Girardi (1983)
Lactate dehydrogenase levels in cellular extracts of
human malignant lymphomas
Tumori 69: 279 - 282

102. Volden G., G. Husby (1979)
Occurence of immunglobulins and complement in the skin
of patients undergoing topical treatment of mycosis
fungoides
Acta Dermatovener 59: 125 - 128

103. Wagener D.J., P.J. van Munster, C. Haanen (1976)
The immunglobulins in Hodgkin's disease
Europ. J. Cancer 12: 683 - 688

104. Williams J., E. Thompson, K.L. Smith (1978)
Value of serum copper levels and erythrocyte sedimenta-
tion rates as indicators of disease activity in child-
ren with Hodgkin's disease
Cancer 42: 1929 - 1935

105. Yoram C., R. Epelbaum, N. Haim, D. McShan, O. Zinder
(1984)
The value of serum copper levels in Non-Hodgkin's
lymphoma
Cancer 53: 296 - 300

Herrn Prof. Dr. G. Burg danke ich für
die Überlassung des Themas.

Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. A. Fateh-Moghadam
für die freundliche Unterstützung bei der
Bestimmung der Laborwerte.

L e b e n s l a u f

Am 2. Januar 1956 wurde ich als zweites Kind des Braumeisters Gustav Klobeck und seiner Ehefrau Lilly Elisabeth, geborene Hartmann, in Pfarrkirchen/Ndb. geboren. Von 1962 bis 1966 besuchte ich die dortige kath. Knabenvolksschule und wechselte 1966 in das Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium. 1975 legte ich in Pfarrkirchen das Abitur ab. Bis Oktober 1979 arbeitete ich im Alten- und Pflegeheim Christanger in Postmünster, bei Pfarrkirchen. Im Wintersemester 1979 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm. Im Sommersemester 1980 wechselte ich an die Ludwig Maximilians Universität München. Das Studium der Humanmedizin beendete ich im Mai 1986 mit dem dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Von Juni 1983 bis September 1986 arbeitete ich unter der Anleitung von Prof. Dr. G. Burg an der Dermatologischen Klinik der Universität München an der vorliegenden Doktorarbeit.

